

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

Comprimidos blancos, ovalados, ligeramente curvados, marcados “LZ 20” en un lado y con una ranura en el otro lado.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial.

La combinación de dosis fijas de Lisinopril/Hidroclorotiazida (20 mg de lisinopril y 12,5 mg de hidroclorotiazida) está indicada en pacientes en los que la administración de lisinopril solo (o hidroclorotiazida solo), 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 el ajuste individual de cada componente.

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

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

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

Pacientes tratados previamente con diuréticos

El tratamiento diurético debe interrumpirse dos a tres días antes de comenzar el tratamiento con lisinopril/hidroclorotiazida. Si no es posible, el tratamiento debe iniciarse con una dosis de 2,5 mg de lisinopril como monoterapia.

Poblaciones especiales

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 solo después del ajuste 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).

Personas de edad avanzada

Estudios clínicos en la combinación de lisinopril e hidroclorotiazida no han mostrado variabilidad de eficacia y tolerancia asociada a la edad. Ver la sección anterior “insuficiencia renal”.

Población pediátrica

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

Forma de administración

Lisinopril/hidroclorotiazida se administrará una vez al día.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad a hidroclorotiazida o a otros medicamentos derivados de la sulfonamida.
- Antecedentes de edema angioneurótico relacionado con el tratamiento previo con inhibidores ECA.
- Edema angioneurótico hereditario o idiopático.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de la creatinina < 30 ml/min.).
- Anuria
- Insuficiencia hepática grave.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- El uso concomitante de Lisinopril/Hidroclorotiazida Teva 20/12,5 mg comprimidos con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).

Uso concomitante con sacubitrilo/valsartán. Lisinopril no debe iniciarse antes de las 36 horas posteriores a la última dosis de sacubitrilo/valsartán (ver también las secciones 4.4 y 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Lisinopril

Hipotensión sintomática

La hipotensión sintomática se observa raramente en pacientes hipertensos sin complicaciones. Entre los pacientes hipertensos tratados con lisinopril, es más probable que padezcan hipotensión en presencia de depleción de volumen que puede provenir de terapia diurética previa, restricción de sal en la dieta, diálisis, diarrea o vómitos, o hipertensión dependiente de renina grave (ver secciones 4.5 y 4.8). En pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión. Esto se produce más frecuentemente en el caso de pacientes con insuficiencia cardíaca de tipo grave, que se refleja en el uso de altas dosis de diuréticos de asa, hiponatremia o insuficiencia renal. Los electrolitos séricos deberían determinarse periódicamente a intervalos adecuados en estos pacientes. En pacientes con un mayor riesgo de hipotensión sintomática, el inicio de la terapia y el ajuste posológico deberán monitorizarse bajo estrecha supervisión médica. Debe prestarse especial atención con la administración del tratamiento en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, ya que, una disminución excesiva de la presión arterial podría provocar un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

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

En algunos pacientes con insuficiencia cardíaca con presión arterial baja o normal, lisinopril puede aumentar la disminución de la presión sanguínea sistémica. Este efecto es conocido y normalmente no hay

que interrumpir el tratamiento por este motivo. Si la hipotensión se convierte en sintomática, hay que disminuir la dosis de lisinopril y en caso necesario interrumpirlo.

Estenosis de la válvula mitral y aórtica /Cardiomiopatía hipertrófica

Como con otros inhibidores de la ECA, lisinopril debe administrarse con precaución a pacientes con estenosis de la válvula mitral y obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo como con estenosis aórtica o cardiomiopatía hipertrófica.

Insuficiencia renal

Ver sección 4.2.

Después del inicio de la terapia con inhibidores de ECA en pacientes con insuficiencia cardíaca, se ha observado hipotensión que puede aumentar la insuficiencia renal. En esta situación se ha observado 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, 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 un ajuste estricto 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 lisinopril.

Algunos pacientes hipertensos sin disfunción renal pre-existente aparente han desarrollado incrementos en los niveles sanguíneos de urea y creatinina sérica, normalmente leves y transitorios, especialmente con la administración concomitante de lisinopril y un diurético. Esto se ha observado con más frecuencia en pacientes que padecían insuficiencia renal. Puede ser necesario disminuir la dosis y/o interrumpir el tratamiento con el diurético y/o lisinopril.

Pacientes con trasplante renal

No debe ser utilizado, debido a que no hay experiencia de pacientes con trasplante renal reciente tratados con lisinopril.

Hipersensibilidad/Angioedema

En raras ocasiones se ha descrito angioedema de cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe, en pacientes tratados con inhibidores del enzima convertidor de angiotensina incluyendo Lisinopril. Esto puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. En estos casos, lisinopril debe interrumpirse rápidamente y establecerse un tratamiento y monitorización adecuados para asegurar la desaparición completa de los síntomas antes de dar de alta al paciente. Incluso en aquellos casos en los que solo se observe inflamación de la lengua, sin insuficiencia respiratoria, puede ser necesario prolongar la observación de los pacientes ya que el tratamiento con antihistamínicos y corticosteroides podría no ser suficiente.

En muy raras ocasiones, se han descrito casos mortales debido a angioedema asociado con edema laríngeo o de la lengua. En pacientes en los que existe afectación de la lengua, glotis o laringe probablemente cause obstrucción de las vías aéreas, especialmente en aquellos con antecedentes de operaciones de las vías respiratorias. En estos casos debe administrarse rápidamente terapia de urgencia. Esta 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 de los síntomas completa y mantenida.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina causan un mayor índice de angioedema en pacientes negros que en pacientes no negros.

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

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitrilo/valsartán está contraindicado debido al aumento del riesgo de angioedema. El tratamiento con sacubitrilo/valsartán no debe iniciarse antes de las

36 horas posteriores a la última dosis de lisinopril. El tratamiento con lisinopril no debe iniciarse antes de las 36 horas posteriores a la última dosis de sacubitrilo/valsartán (ver secciones 4.3 y 4.5).

El uso concomitante de inhibidores de la 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 racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina en un paciente que ya esté tomando un inhibidor de la ECA.

El riesgo de angioedema también puede aumentar en pacientes que reciben tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA y un activador del plasminógeno tisular (ver sección 4.5).

Reacciones anafilácticas en pacientes durante la 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 ejemplo, 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 inhibidores de la ECA. 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 anafilácticas durante aféresis con lipoproteínas de baja densidad (LDL)

En raras ocasiones, los pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA durante aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano han experimentado reacciones anafilactoides con riesgo para la vida. Estos síntomas se pueden evitar interrumpiendo temporalmente el tratamiento con inhibidores de la ECA antes de cada aféresis.

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 al medicamento.

Enfermedad hepática

Raramente se ha asociado a los inhibidores del ECA con un síndrome que se inicia con ictericia colestática o hepatitis y progresa hasta necrosis 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.

Neutropenia/Agranulocitosis

Se han descrito casos de neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA. Raramente se observa neutropenia en pacientes con función renal normal y sin complicaciones. Neutropenia y agranulocitosis son reversibles tras la interrupción del inhibidor del ECA. Lisinopril deberá utilizarse con extrema precaución en pacientes con enfermedad vascular del colágeno, terapia con agentes inmunosupresores, tratamiento con alopurinol o procainamida, o una combinación de estas complicaciones, especialmente si padecen previamente insuficiencia renal. Algunos de estos pacientes desarrollan infecciones graves, que en algunos casos no responden a la terapia intensiva con antibióticos. Si lisinopril se emplea en estos pacientes, se recomienda efectuar recuentos leucocitarios periódicos y se debe informar al paciente que indique si presenta cualquier tipo de infección.

Diferencias étnicas

Los inhibidores del ECA producen angioedema con mayor frecuencia en pacientes de raza negra que en los de otras razas. Como con otros inhibidores de la ECA, lisinopril puede ser menos eficaz como hipotensor en pacientes de raza negra que en los de otras razas, debido probablemente a una mayor prevalencia de niveles bajos de renina en pacientes de hipertensos raza negra.

Tos

Se ha descrito tos con el uso de inhibidores de la ECA. Típicamente, la tos es no productiva, persistente, y se resuelve después de la interrupción del tratamiento. La tos inducida por inhibidores de la ECA puede ser considerada como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Cirugía/anestesia

En pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión, lisinopril bloquea la formación de angiotensina II que se produce para compensar la liberación de renina. Si se observa hipotensión y se considera que es debido a este mecanismo, puede corregirse mediante expansión del volumen.

Potasio sérico

Se han observado aumentos del potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo lisinopril. Los grupos de pacientes que presentan un mayor riesgo de hiperkaliemia incluyen aquellos con insuficiencia renal, diabetes mellitus, hipoaldosteronismo.

Los inhibidores de la ECA pueden causar hiperpotasemia porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en pacientes con función renal normal. Sin embargo, la hiperpotasemia puede ocurrir en pacientes con insuficiencia renal y/o en pacientes que toman suplementos de potasio (incluidos los sustitutos de la sal), diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno o amilorida), trimetoprim o cotrimoxazol, también conocida como trimetoprim/sulfametoxazol y especialmente antagonistas de la aldosterona o bloqueadores del receptor de la angiotensina. Los diuréticos ahorradores de potasio y los bloqueadores de los receptores de angiotensina deben usarse con precaución en pacientes que reciben inhibidores de la ECA, y se debe monitorizar el potasio sérico y la función renal (ver sección 4.5).

Si es imprescindible el uso concomitante de los medicamentos citados, se recomienda llevar a cabo un control regular de la potasemia (ver sección 4.5).

Pacientes diabéticos

En pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina, el control glicémico debe monitorizarse estrechamente durante el primer mes de tratamiento con un inhibidor de la ECA (ver sección 4.5).

Litio

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

Embarazo

No se debe iniciar el tratamiento con inhibidores de la ECA durante el embarazo. A menos que el tratamiento continuado con un inhibidor de la ECA se considere esencial, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos para los que se hayan establecido un perfil de seguridad de uso durante el embarazo. En caso de embarazo, debe interrumpirse de forma inmediata el tratamiento con inhibidores de la ECA y, si se considera apropiado, debe iniciarse 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 enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Hidroclorotiazida

Insuficiencia renal

En pacientes con enfermedad renal, las tiazidas pueden acelerar la azotemia. En pacientes con insuficiencia renal, puede causar un efecto acumulativo de los medicamentos. Si se desarrolla insuficiencia renal progresiva, caracterizada por un aumento en nitrógeno no proteínico, es necesario efectuar una cuidadosa evaluación del tratamiento, y deberá considerarse la interrupción del tratamiento diurético (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática

Las tiazidas deberán utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, puesto que pequeñas alteraciones del equilibrio hidro-electrolítico pueden precipitar un coma hepático (ver sección 4.3).

Efectos metabólicos y endocrinos

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede requerirse ajustar la dosis de los hipoglucemiantes orales o 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 inhibidor de la ECA. La diabetes mellitus latente puede hacerse manifiesta 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 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.

Balance electrolítico

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

Las tiazidas, incluyendo la hidroclorotiazida pueden causar desequilibrio electrolítico o de fluidos (hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Los síntomas asociados a desequilibrio electrolítico o de fluidos son sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, inquietud, dolores o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales como náuseas y vómitos.

Puede aparecer hiponatremia por dilución en pacientes edematosos en climas cálidos. El déficit de cloruro es generalmente leve y no suele requerir tratamiento. Se ha demostrado que las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede provocar hipomagnesemia.

Aunque se ha descrito hipopotasemia debido al uso de diuréticos tiazídicos, el uso concomitante de lisinopril puede disminuir la hipopotasemia inducida por el diurético. La probabilidad de presentar hipopotasemia es más elevada en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes con diuresis rápida, en pacientes con una ingesta inadecuada de electrolitos por vía oral y en pacientes tratados concomitantemente con corticosteroides o ACTH (ver sección 4.5).

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y pueden causar la elevación de los niveles de calcio sérico incluso sin trastornos del metabolismo del calcio conocidos. Una marcada hipercalcemia puede ser evidencia de un hiperparatiroidismo oculto. Se deberá interrumpir el tratamiento con tiazidas antes de realizar las pruebas de la función paratiroidea.

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).

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 tratamiento lo antes posible. Puede ser necesario el tratamiento médico o quirúrgico inmediato si la presión intraocular permanece descontrolada. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir un historial de alergia a las sulfonamidas o penicilina.

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 Lisinopril/Hidroclorotiazida Teva y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

Otros

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

Lisinopril/hidroclorotiazida

Hipotensión y desequilibrio electrolítico o de fluidos

Algunas veces puede aparecer hipotensión sintomática después de la primera dosis de lisinopril / hidroclorotiazida. La probabilidad de hipotensión en pacientes hipertensos es superior en presencia de desequilibrio electrolítico o de fluidos, como depleción de volumen, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipomagnesemia o hipopotasemia que puedan provenir de terapia diurética previa, restricción de sal en la dieta, diálisis, diarrea o vómitos. En estos pacientes se deberá realizar una determinación periódica de los electrolitos séricos a intervalos adecuados.

El inicio de la terapia y el ajuste posológico en pacientes con un mayor riesgo de hipotensión sintomática 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 grave, deberá colocarse al paciente en posición de shock y 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.

Como con otros vasodilatadores, lisinopril / hidroclorotiazida se administrará con precaución a pacientes con estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica.

Insuficiencia renal

Las tiazidas son ineficaces en pacientes con valores de aclaramiento de creatinina de 30 ml/min. o inferiores (es decir, insuficiencia renal moderada o grave) (ver sección 4.3).

Lisinopril/hidroclorotiazida no debe administrarse a pacientes con un aclaramiento de creatinina de 30-80 ml/minuto hasta que el ajuste de la dosificación de sus componentes individuales haya mostrado la necesidad de las dosis presentes en el comprimido combinado.

Algunos pacientes sin aparente enfermedad reno-vascular pre-existente han desarrollado incrementos en los niveles de urea sanguínea y creatinina sérica leves y transitorios cuando se administró Lisinopril concomitantemente con un diurético. Si esto ocurriese durante el tratamiento con lisinopril/

hidroclorotiazida, deberá interrumpirse éste. Es posible volver a iniciar el tratamiento a una dosis reducida; o bien administrar cualquiera de los componentes solos, adecuadamente.

Tratamiento previo con diuréticos

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 solo.

Riesgo de hipopotasemia

La combinación de un inhibidor de la ECA con una tiazida no excluye la aparición de hipopotasemia. Debe controlarse el nivel de potasio regularmente.

Neutropenia/agranulocitosis

Si se detecta o sospecha neutropenia debe retirarse la combinación a dosis fija de lisinopril e hidroclorotiazida (neutrófilos inferiores a $1000/\text{mm}^3$).

Control del dopaje

La hidroclorotiazida contenida en este medicamento, puede establecer un resultado analítico positivo en un control del dopaje.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se han descrito las siguientes interacciones entre los comprimidos de lisinopril/ hidroclorotiazida, otros inhibidores de la ECA o productos que contengan hidroclorotiazida.

Lisinopril

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona

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).

La combinación de lisinopril/hidroclorotiazida con medicamentos que contienen aliskiren está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal ($\text{TFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) y no se recomienda en otros grupos de pacientes (ver secciones 4.3 y 4.4).

Diuréticos

Cuando se añade un diurético al tratamiento de un paciente tomando lisinopril, el efecto antihipertensivo es normalmente aditivo.

Los pacientes en tratamiento con diuréticos y especialmente aquellos que han comenzado el tratamiento recientemente, puede experimentar ocasionalmente una disminución excesiva de la presión sanguínea cuando se añade lisinopril. Puede minimizarse la posibilidad de hipotensión sintomática con lisinopril interrumpiendo el diurético antes de iniciar el tratamiento con lisinopril (ver sección 4.4).

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio

El efecto excretor de potasio de los diuréticos tiazídicos suele atenuarse por el efecto ahorrador de potasio del lisinopril. Aunque el potasio sérico por lo general permanece dentro de los límites normales, puede ocurrir hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con lisinopril. Los diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio pueden conducir a aumentos significativos en el potasio sérico. También se debe tener cuidado cuando el lisinopril se administra de forma conjunta con otros agentes que aumentan el potasio sérico, como trimetoprim y cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), ya que se sabe que trimetoprim actúa como diurético ahorrador de potasio como amilorida. Por lo tanto, no se recomienda la combinación

de lisinopril con los medicamentos mencionados anteriormente. Si está indicado el uso concomitante, deben utilizarse con precaución y con un control frecuente del potasio sérico.

Ciclosporina

Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA con ciclosporina. Se recomienda la monitorización del potasio sérico. La administración concomitante de inhibidores de la ECA y ciclosporina aumenta el riesgo de daño renal.

Heparina

Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA con heparina. Se recomienda la monitorización del potasio sérico.

Fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) incluyendo ácido acetilsalicílico = 3g/día

La administración crónica de AINEs (incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2) puede reducir el efecto antihipertensivo del inhibidor de la ECA. Los AINEs e inhibidores de la ECA pueden ejercer un efecto aditivo en el aumento del potasio sérico y pueden originar un deterioro de la función renal. Estos efectos son normalmente reversibles. Se han observado casos raros de fallo renal agudo, especialmente en pacientes con función renal comprometida como ancianos o pacientes deshidratados.

Oro

En pacientes en tratamiento con Inhibidores de la ECA se ha 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 ejemplo, aurotiomalato de sodio)

Otros medicamentos antihipertensivos

El uso concomitante de estos medicamentos puede aumentar el efecto hipotensivo de lisinopril. El uso concomitante con nitroglicerina y otros nitratos, u otros vasodilatadores, puede aumentar el efecto hipotensor.

Antidepresivos tricíclicos/antipsicóticos /anestésicos

El uso concomitante de ciertos anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con inhibidores del ECA pueden aumentar el efecto hipotensor (ver sección 4.4)

Simpaticomiméticos

Los simpaticomiméticos pueden reducir los efectos hipotensivos de los inhibidores del ECA; los pacientes deberán monitorizarse con precaución.

Antidiabéticos

Estudios epidemiológicos han sugerido que la administración concomitante de inhibidores del ECA y antidiabéticos (insulinas, hipoglucemiantes orales) puede provocar un efecto sinérgico en la disminución de glucosa en sangre con mayor riesgo de hipoglucemia. Este fenómeno es más probable durante las primeras semanas de tratamiento y en pacientes con insuficiencia renal.

Nitratos, ácido acetilsalicílico, trombolíticos y/o beta bloqueantes

Lisinopril puede emplearse concomitantemente con ácido acetilsalicílico (dosis cardiológicas), trombolíticos, beta bloqueantes y/o nitratos.

Alopurinol

La administración concomitante de inhibidores del ECA y alopurinol aumenta el riesgo de insuficiencia renal y puede aumentar el riesgo de leucopenia.

Lovastatina

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

Procainamida, citostáticos o inmunosupresores

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

Hemodiálisis

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

Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema

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

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

Hidroclorotiazida

Otros medicamentos kaliuréticos, anfotericina B (parenteral), carbenoxolona, corticosteroides, corticotropina (ACTH), derivados del ácido acetilsalicílico o laxantes estimulantes

La hidroclorotiazida puede intensificar el desequilibrio hidrolítico, en particular la hipopotasemia.

Sales de calcio/vitamina D

Pueden aumentarse los niveles séricos de calcio debido a una disminución de la excreción cuando se administran de forma concomitante con diuréticos tiazídicos. Si fuese necesario prescribir suplementos de calcio o vitamina D, deben monitorizarse los niveles séricos de calcio y ajustar la dosis en cada caso.

Glucósidos cardíacos

Existe un aumento del riesgo de intoxicación con digitalis (por ejemplo, incremento de la irritabilidad ventricular) asociado a la hipopotasemia inducida por las tiazidas.

Colestiramina, colestipol

Pueden retrasar o reducir la absorción de hidroclorotiazida. Por tanto, las sulfonamidas diuréticas deben tomarse al menos 1 hora antes o 4-6 horas después de la ingesta de estos medicamentos.

Relajantes musculares no despolarizantes (por ejemplo cloruro tubocurarina)

Hidroclorotiazida puede potenciar el efecto de estas medicaciones.

Torsades de pointes-inducida por medicamentos

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

Sotalol

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

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 fármacos citotóxicos (por ejemplo, ciclofosfamida, metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.

Ciclosporina

El uso concomitante de tiazidas y ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y complicaciones de tipo gota.

Barbitúricos/alcohol/anestésicos

El uso concomitante de tiazidas con alcohol, barbitúricos o anestésicos puede causar posiblemente un aumento de la hipotensión.

Aminas adrenérgicas

La hidroclorotiazida puede disminuir la respuesta a las aminas adrenérgicas, como la noradrenalina. Sin embargo, el impacto clínico de este efecto no justifica la exclusión de su uso.

Lisinopril/hidroclorotiazida

Litio

Se han descrito aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar el riesgo de toxicidad del litio y la ya incrementada toxicidad del litio con Inhibidores de la ECA. No se recomienda el uso de lisinopril con litio, pero si la combinación se considera necesaria, deberá controlarse el litio sérico cuidadosamente (ver sección 4.4).

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 del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica con respecto al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. A menos que el tratamiento continuado con un inhibidor de la ECA se considere esencial, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo para el que se haya establecido el perfil de seguridad de uso durante el embarazo. En caso de embarazo, debe interrumpirse de forma inmediata el tratamiento con inhibidores de la ECA y, si se considera apropiado, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a un inhibidor de la ECA durante el segundo y tercer trimestres de embarazo induce fetotoxicidad en humanos (función renal disminuida, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3). Si se ha producido la exposición a un inhibidor de la ECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una ecografía de la función renal y del cráneo. Se debe vigilar cuidadosamente a los lactantes cuyas madres hayan estado en tratamiento con inhibidores de la ECA por si se produjera hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Si se considera apropiado el uso concomitante de lisinopril-hidroclorotiazida y cualquiera de estos fármacos, deberán usarse con precaución y con frecuente monitorización del potasio sérico (ver sección 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 hidroeléctrico 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

Inhibidores de la ECA

No se recomienda Lisinopril/Hidroclorotiazida Teva 20 mg/12,5 mg Comprimidos ya que no se dispone de información con respecto al uso de Lisinopril/Hidroclorotiazida Teva 20 mg/12,5 mg Comprimidos durante la lactancia y son preferibles tratamientos alternativos con mejores perfiles establecidos de seguridad de uso durante la lactancia, especialmente si se está amamantando a un recién nacido o un niño prematuro.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida se excreta en la leche humana en pequeñas cantidades. Las tiazidas en dosis altas provocan una intensa diuresis que puede inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de Lisinopril/Hidroclorotiazida Teva 20 mg/12,5 mg comprimidos durante la lactancia. Si Lisinopril/Hidroclorotiazida Teva 20 mg/12,5 mg Comprimidos se utiliza durante la lactancia, las dosis se deben mantener lo más bajas posibles. Se ha observado hipersensibilidad a los fármacos derivados de sulfonamidas, hipopotasemia e icterus nuclear.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Al igual que sucede con otros antihipertensivos, la combinación lisinopril/hidroclorotiazida puede tener un efecto leve o moderado en la capacidad para conducir y usar máquinas.

Especialmente al inicio del tratamiento o cuando se modifica la dosis y cuando se usa la combinación con alcohol, pero estos efectos dependen de la susceptibilidad individual.

Cuando se conducen vehículos o se usan máquinas se debe tener en cuenta que puede ocurrir ocasionalmente mareo o cansancio.

4.8. Reacciones adversas

Estudios clínicos han demostrado que las reacciones adversas de la combinación son las mismas que las asociadas previamente a lisinopril o hidroclorotiazida por separado.

Se han observado las siguientes reacciones adversas y descritas durante el tratamiento con lisinopril y/o hidroclorotiazida con las frecuencias siguientes: muy frecuente ($>1/10$), frecuente ($>1/100$ a $<1/10$), poco frecuente ($>1/1.000$ a $<1/100$), rara ($>1/10.000$ a $1/1.000$), muy rara ($<1/10.000$), no conocida (no puede estimarse a partir de los 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.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuente: gota

Trastornos del sistema nervioso y psiquiátrico

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

Poco frecuente: Parestesia, astenia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuente: Tos seca y persistente que desaparece al interrumpir el tratamiento.

Trastornos cardíacos y vasculares

Frecuente: Hipotensión incluyendo hipotensión ortostática.

Poco frecuente: Palpitaciones, dolor torácico, calambres musculares y debilidad muscular.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuente: Diarrea, náuseas, vómitos, indigestión, pancreatitis, sequedad de boca.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuente: erupción, edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe (ver sección 4.4)

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuente: Impotencia.

Otros

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

Valores de los tests de laboratorio

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

Efectos secundarios descritos con los componentes individuales:

Hidroclorotiazida (frecuencias no conocidas a menos que se especifique lo contrario):

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 del sistema sanguíneo y 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, hipopotasemia, alcalosis hipoclorémica e hipomagnesemia), aumento en colesterol y triglicéridos, gota.

Trastornos psiquiátricos

inquietud, depresión, alteración del sueño

Trastornos del sistema nervioso

pérdida de apetito, parestesia, mareo

Trastornos oculares

xantopsia, visión borrosa transitoria, derrame coroideo, miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado

Trastornos del oído y del laberinto

vértigo

Trastornos cardiacos

hipotensión postural, arritmias cardiacas

Trastornos vasculares

angitis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutánea)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver sección 4.4) (frecuencia: muy rara)

Trastornos gastrointestinales

irritación gástrica, diarrea, estreñimiento, pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

ictericia (ictericia colestática intrahepática)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

reacciones de fotosensibilidad, erupción, lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso sistémico, reacciones relacionadas con el lupus eritematoso cutáneo, reactivación de lupus eritematoso cutáneo, urticaria, reacciones anafilácticas, necrólisis epidérmica tóxica

Trastornos musculoesqueléticos, tejido conjuntivo y huesos

espasmo muscular

Trastornos renales y urinarios

disfunción renal, nefritis intersticial

Trastornos generales

fiebre, debilidad.

Lisinopril y otros inhibidores de la ECA:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Rara: disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito.

Muy rara: depresión de la médula ósea, anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis (ver sección 4.4), anemia hemolítica, linfadenopatía, enfermedad autoinmune

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy rara: hipoglucemia

Trastornos del sistema nervioso y psiquiátricos

Frecuente: mareo, dolor de cabeza, síncope.

Poco frecuente: alteraciones del humor, síntomas depresivos, alucinaciones, parestesia, vértigo, trastornos del gusto y también del sueño.

Rara: confusión mental, alteraciones del olfato.

Trastornos cardiacos y vasculares

Frecuente: efectos ortostáticos (incluyendo hipotensión ortostática)

Poco frecuente: Infarto de miocardio o accidente cerebrovascular posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4), palpitaciones, taquicardia síndrome de Raynaud.

No conocidas: rubor

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuente: tos (ver sección 4.4)

Poco frecuente: rinitis

Muy rara: broncoespasmo, sinusitis, alveolitis alérgica / neumonía eosinofílica

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: diarrea, vómitos

Poco frecuente: náuseas, dolor abdominal e indigestión

Rara: sequedad de boca

Muy rara: pancreatitis, angioedema intestinal

Trastornos hepato biliares

Poco frecuente: enzimas hepáticas y bilirrubina elevadas

Muy rara: hepatitis- bien hepatocelular o colestásica, ictericia e insuficiencia hepática (ver sección 4.4)*

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuente: erupción, prurito, hipersensibilidad/edema angioneurótico: edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe (ver sección 4.4),

Rara: urticaria, alopecia, psoriasis

Muy rara: diaforesis, pénfigo, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme, pseudolinfoma cutáneo**

Trastornos renales y urinarios

Frecuente: disfunción renal

Rara: uremia, fallo renal agudo

Muy rara: oliguria/anuria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuente: impotencia

Rara: ginecomastia

Trastornos endocrinos

Rara: Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuente: fatiga, astenia

Exploraciones complementarias

Poco frecuente: aumento de la urea sanguínea, aumento de la creatinina sérica, aumento de las enzimas hepáticas, hiperpotasemia

Rara: hiponatremia.

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

**Se han notificado un complejo de síntomas que puede incluir uno o más de los siguientes: fiebre, vasculitis, mialgia, artralgia/artritis, anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, elevación de la velocidad de

sedimentación (VSG), eosinofilia y leucocitosis, exantema, fotosensibilidad u otras manifestaciones dermatológicas.

Descripción de determinadas reacciones adversas

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

Se han notificado casos de derrame coroideo con defecto del campo visual después del uso de tiazidas y diuréticos similares a tiazidas.

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, Website: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

No existe información específica acerca del tratamiento de la sobredosis con lisinopril/hidroclorotiazida. El tratamiento es sintomático y de soporte. La administración del medicamento debe interrumpirse inmediatamente y el paciente debe mantenerse en estrecha observación. El tratamiento se determina por la gravedad y naturaleza de los síntomas. Deberán tomarse medidas adecuadas para prevenir la absorción y acelerar la eliminación. Las medidas recomendadas incluyen inducción del vómito y/o lavado gástrico, si la ingestión es reciente, y corrección de la deshidratación, balance electrolítico e hipotensión mediante los procedimientos establecidos.

Lisinopril

Existen pocos datos disponibles de sobredosis en humanos. Los síntomas asociados con sobredosis de inhibidores de la ECA pueden incluir hipotensión, shock circulatorio, alteración de los electrolitos, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareo, ansiedad y tos.

El tratamiento recomendado de la sobredosis es perfusión intravenosa de suero salino fisiológico. Si se produce hipotensión, el paciente se situará en posición de shock. Si estuviera disponible, puede considerarse el tratamiento con perfusión de angiotensina II y/o catecolaminas por vía intravenosa. Si la ingestión es reciente, hay que tomar medidas para eliminar lisinopril (por ejemplo, emesis, lavado gástrico, administración de absorbentes y sulfato sódico). Lisinopril puede ser retirado de la circulación mediante hemodiálisis (ver sección 4.4). En el caso de bradicardia resistente al tratamiento se recomienda emplear un marcapasos. Se deberán monitorizar frecuentemente los signos vitales, los electrolitos séricos y las concentraciones de creatinina sérica.

Hidroclorotiazida

Los signos y síntomas más habituales objetivos y subjetivos son los causados por la depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y deshidratación originada por la diuresis excesiva. Los síntomas adicionales de sobredosis de hidroclorotiazida son aumento de la diuresis, disminución de la conciencia (incluyendo coma), convulsiones, paresia, arritmias cardíacas e insuficiencia renal.

La bradicardia o reacciones vagales extensas deben tratarse administrando atropina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores del ECA (ECA: enzima convertora de la angiotensina) y diuréticos tiazídicos

Código ATC: C09BA03

Mecanismo de acción

Ambos compuestos, el inhibidor del ECA y el diurético, presentan mecanismos de acción complementarios y ejercen un efecto antihipertensivo aditivo. ACE cataliza la conversión de angiotensina I a angiotensina II, con un potente efecto vasoconstrictor y estimula la secreción de aldosterona. El efecto antihipertensivo de lisinopril se debe principalmente a la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona con disminución de la concentración plasmática de angiotensina II y aldosterona. Lisinopril ha mostrado tener acción antihipertensiva incluso en pacientes con hipertensión 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 vasodilatador) juegan un papel en los efectos terapéuticos de lisinopril.

Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico y un antihipertensivo que aumenta la actividad de la renina plasmática. Suprime la re-absorción de electrolitos renales en el túbulo renal distal y aumenta la excreción de sodio, cloruro, potasio, magnesio, bicarbonatos y agua. Puede disminuir la excreción de calcio. La administración concomitante de lisinopril e hidroclorotiazida logra una mayor disminución de la presión sanguínea que la monoterapia. Lisinopril normalmente atenúa la pérdida de potasio inducida por la hidroclorotiazida.

Actualmente no se conocen los efectos de la combinación a dosis fija de lisinopril e hidroclorotiazida en la mortalidad y morbilidad cardiovascular.

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada con evidencia de daño en los órganos diana.

VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia.

Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

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

OR de 3,9 (3,0 – 4,9) con el uso de dosis altas (~ 25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7- 10,5) con la dosis acumulada más alta (~ 100.000 mg) (ver también sección 4.4).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El comprimido de la combinación es bioequivalente a la monoterapia con cada una de las sustancias activas.

Absorción

Lisinopril: Aproximadamente un 25% con una variabilidad interpaciente de 6-60% en todas las dosis ensayadas (5-80 mg). La absorción de lisinopril no se ve afectada por la comida. La concentración sérica máxima se alcanza a las 6-8 horas. El efecto sobre la presión sanguínea se observa tras 1-2 horas. El efecto es máximo tras 6 horas y dura al menos 24 horas.

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

Distribución

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

Semi-vida

Lisinopril: 12 horas tras administración repetida. *Hidroclorotiazida*: 5 1/2 - 15 horas.

Biotransformación/eliminación

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan un riesgo especial para humanos en base a estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad con administración repetida, genotoxicidad y potencial carcinogénico. 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 (ver sección 4.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Fosfato hidrogenado cálcico
Estearato magnésico
Almidón pregelatinizado
Manitol
Almidón de maíz.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisteres de PVC/PVdC-aluminio, envases de 14, 28, 30, 50, 98 y 100 comprimidos.
Envase clínico 50 (blister perforado unitario), 100.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.
c/ Anabel Segura 11, Edificio Albatros B, 1ª planta
28108 Alcobendas. Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

66.333

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

Septiembre 2004 / Mayo 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2022

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/>