

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lisinopril/Hidroclorotiazida Sandoz Farmacéutica 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.

El comprimido es rosa, redondo y biconvexo, ranurado en una cara.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial:

- tras la estabilización apropiada del paciente en un régimen en el que cada uno de los principios activos se administran de forma separada,
- en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con lisinopril solo.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

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

La administración de una combinación a dosis fijas de lisinopril e hidroclorotiazida, se recomienda normalmente después de la valoración de los componentes individuales.

Se debe considerar un cambio de monoterapia a combinación a dosis fija cuando sea clínicamente adecuado.

Los comprimidos de 20 mg/12,5 mg se deben administrar a pacientes cuya presión sanguínea no se controle adecuadamente con 20 mg de lisinopril solo (ver sección 4.4).

La dosis máxima diaria no debe exceder de 40 mg de lisinopril y 25 mg de hidroclorotiazida.

Como con otros medicamentos tomados una vez al día, los comprimidos se deben tomar a la misma hora aproximadamente cada día.

##### Insuficiencia renal

La combinación de lisinopril/hidroclorotiazida está contraindicada en pacientes con disfunción renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min). En pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 80 ml/min se puede utilizar solamente tras la valoración de los componentes individuales.

La dosis inicial recomendada para lisinopril como monoterapia para estos pacientes es de 5 a 10 mg (ver sección 4.4).

### Pacientes en tratamiento con diuréticos

Puede aparecer hipotensión sintomática tras la dosis inicial; esto es más probable en pacientes con depleción de volumen y/o sal, como consecuencia del tratamiento previo con diuréticos.

Se debe interrumpir el tratamiento con diuréticos 2 o 3 días antes de la iniciación del tratamiento con lisinopril hidroclorotiazida. Si esto no es posible, se debe iniciar el tratamiento con lisinopril solo, en una dosis de 2,5 mg. La función renal y el potasio sérico se deben monitorizar. La dosis subsiguiente de lisinopril se debe ajustar de acuerdo a la respuesta de la presión sanguínea. Si es necesario, se puede reanudar el tratamiento con diuréticos (ver secciones 4.4 y 4.5).

### *Población pediátrica*

La seguridad y eficacia del lisinopril hidroclorotiazida en niños no ha sido establecida. Por tanto no se recomienda el uso en niños.

### Edad avanzada

Estudios clínicos realizados con lisinopril e hidroclorotiazida no han revelado que la edad esté asociada con cambios en la eficacia y tolerabilidad. Aun así, en pacientes de edad avanzada es más probable que se deteriore la función renal y el ajuste de la dosis se debe realizar si es necesario. En pacientes de edad avanzada, la dosis se debe ajustar cuidadosamente (valoración de los componentes individuales). Ver la sección anterior de “Insuficiencia renal”.

### Forma de Administración

Vía oral.

## **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos, 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.
- Historial de angioedema con el tratamiento previo con inhibidores de la ECA.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo o tercer trimestre de embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
- Anuria.
- Insuficiencia hepática grave.
- Uso concomitante de lisinopril/hidroclorotiazida con medicamentos que contienen aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (ver sección 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/valsartán (ver también sección 4.4 y sección 4.5).

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

### Hipotensión sintomática

La hipotensión sintomática es rara en pacientes hipertensos sin complicaciones, pero es más probable que aparezca en pacientes que han sufrido depleción de volumen, p. ej. por tratamiento con diuréticos, restricción de sal en la dieta, diálisis, diarrea o vómito, o que tienen hipertensión grave dependiente de renina (ver sección 4.5 y sección 4.8). En estos pacientes se debe realizar una determinación periódica de los electrolitos séricos a intervalos adecuados.

En pacientes con mayor riesgo de hipotensión sintomática, se debe monitorizar el tratamiento de inicio y el ajuste de dosis bajo una estrecha supervisión médica.

Las consideraciones particulares aplican a pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, ya que una disminución excesiva de la presión sanguínea podría provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si apareciese hipotensión, debe colocarse al paciente en decúbito supino y, si es necesario, se le debe administrar una perfusión intravenosa de una solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0.9%). La hipotensión transitoria hipotensora no constituye contraindicación para dosis posteriores. Tras restaurar la presión y el volumen, es posible reinstaurar el tratamiento a dosis reducidas, o cualquiera de los componentes puede ser utilizado solo según sea lo más apropiado.

En algunos pacientes con fallo cardiaco que tienen presión normal o baja, se puede producir una disminución adicional de la presión sanguínea sistémica con el uso de lisinopril. Este efecto es anticipado y no suele ser una razón para interrumpir el tratamiento. Si la hipotensión es sintomática, puede ser necesario reducir la dosis o discontinuar el tratamiento con lisinopril/hidroclorotiazida.

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

Como con otros inhibidores ECA, lisinopril se debe administrar 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 pueden no ser diuréticos apropiados para su uso en pacientes con insuficiencia renal y son inefectivas en valores de aclaramiento de creatinina menores de 30 ml/min o inferiores (es decir, insuficiencia renal moderada o grave).

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

En pacientes con insuficiencia cardiaca, la hipotensión tras la iniciación 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.

Algunos pacientes hipertensos con estenosis de la arteria renal o estenosis de la arteria de un único riñón que han sido tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, se han detectado aumentos de la urea sanguínea y creatinina sérica, normalmente reversible una vez interrumpido el tratamiento. Esto es especialmente probable en pacientes con insuficiencia renal. Si también se presenta hipertensión renovascular, hay un aumento de riesgo de hipotensión grave y fallo renal. En estos pacientes el tratamiento se debe comenzar bajo estricto control médico, a dosis bajas y con una cuidadosa valoración de la dosis. Debido a que el tratamiento con diuréticos puede contribuir a lo especificado anteriormente arriba, la función renal debe ser monitorizada durante las primeras semanas de tratamiento con lisinopril/hidroclorotiazida.

Algunos pacientes hipertensos sin enfermedades renales preexistentes aparentes han desarrollado aumentos menores y transitorios en la urea sanguínea y creatinina sérica cuando se ha administrado lisinopril concomitantemente con 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 diurético

El tratamiento diurético se debe discontinuar durante 2 o 3 días antes de comenzar con el tratamiento con lisinopril/hidroclorotiazida. Si no es posible, el tratamiento debe comenzar solamente con lisinopril, a una dosis de 5 mg.

#### Trasplante renal

No se debe utilizar este medicamento, dado que no hay experiencia con pacientes trasplantados recientemente con un riñón.

#### Reacciones anafilactoides en pacientes hemodializados

No está indicado uso de lisinopril/hidroclorotiazida en pacientes que requieran diálisis por fallo renal. Se han detectado reacciones anafilactoides en pacientes sometidos a ciertos procedimientos de hemodiálisis (p. ejemplo, con membranas de alto flujo AN 69 y durante aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato dextrano) y tratados concomitantemente con inhibidores de la ECA antes de cada aféresis. En estos pacientes se debe considerar utilizar un tipo diferente de membranas de diálisis o una clase distinta de medicamentos antihipertensivos.

#### Reacciones anafilactoides relacionadas con aféresis de 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 mostrado reacciones anafilactoides amenazantes para la vida. Estos síntomas se podrían evitar con la interrupción temporal del tratamiento con inhibidores ECA antes de cada aféresis.

#### Insuficiencia hepática

Las tiazidas se deberán utilizar con precaución en pacientes con la función hepática alterada o enfermedad hepática progresiva, puesto que pequeñas alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico pueden precipitar un coma hepático (ver sección 4.3). Raramente los inhibidores ECA se han asociado con un síndrome que comienza con ictericia colestática o hepatitis y que progresa, hasta necrosis hepática fulminante y algunas veces, hasta la muerte. El mecanismo de este síndrome no se conoce. Pacientes que reciben lisinopril/hidroclorotiazida y que desarrollaron ictericia o una marcada elevación de las enzimas hepáticas deben abandonar el tratamiento con inhibidores lisinopril/hidroclorotiazida y recibir el apropiado seguimiento médico.

#### Cirugía/anestesia

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

#### Efectos metabólicos y endocrinos

El tratamiento con IECAs y tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario un ajuste de dosis de los medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina. En pacientes diabéticos en tratamiento con antidiabéticos orales o insulina, los niveles de glucemia deben ser estrechamente controlados en el primer mes de tratamiento con un inhibidor de la ECA. Se puede manifestar una diabetes mellitus latente 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.

#### Desequilibrio electrolítico

Como cualquier paciente que esté en tratamiento con diuréticos, se debe controlar de manera periódica a intervalos adecuados los electrolitos séricos.

Las tiazidas, incluida la hidroclorotiazida, pueden causar desequilibrio hidroelectrolítico (hipopotasemia, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica). Signos alarmantes de un desequilibrio electrolítico son: sequedad de boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, insomnio, dolores musculares y calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia, malestar gastrointestinal como náuseas y vómitos. La hiponatremia dilucional puede producirse en pacientes edematosos en climas cálidos. El déficit de cloruros normalmente es moderado y no requiere tratamiento. Las tiazidas han mostrado un incremento en las excreciones urinarias de magnesio, que puede conducir a hipomagnesemia.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y causar aumento intermitente y ligero de calcio sérico. Una hipercalcemia marcada puede ser evidencia de hiperparatiroidismo oculto. Se debe discontinuar el tratamiento con tiazidas antes de llevar a cabo análisis de la función paratiroidea.

### Hiperpotasemia

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 (p. ej. espironolactona, triamtereno o amilorida) u otros medicamentos asociados 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, 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).

### Pacientes diabéticos

En pacientes diabéticos en tratamiento con antidiabéticos orales o insulina, se debe llevar a cabo un estrecho seguimiento durante el primer mes de tratamiento con inhibidores ECA (ver sección 4.5).

### Hipersensibilidad/angioedema

En pacientes en tratamiento con inhibidores ECA incluyendo lisinopril, se ha detectado angioedema de cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe, de forma poco frecuente. Esto se puede producir en cualquier momento durante el tratamiento. En estos casos se debe suspender rápidamente el tratamiento con lisinopril y se debe realizar un estrecho seguimiento y un tratamiento apropiado para asegurar la resolución completa de los síntomas antes de dar el alta al paciente. Incluso en aquellos casos en los que solamente se produzca hinchazón de la lengua, sin dificultad respiratoria, los pacientes pueden requerir observación prolongada ya que el tratamiento con antihistamínicos y corticosteroides puede no ser suficiente.

Muy raramente, se han detectado fatalidades debido al angioedema asociado al edema de laringe o de lengua. Los pacientes con implicación de la lengua, glotis o laringe, son susceptibles de presentar obstrucción de las vías aéreas, especialmente en aquellos con un historial de cirugía de las vías aéreas. En estos casos se debe suministrar inmediatamente un tratamiento de emergencia. Esto puede incluir la administración de adrenalina y/o el mantenimiento de una vía aérea abierta. El paciente debe estar bajo estrecha supervisión médica hasta una resolución completa y sostenida de los síntomas.

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

Los pacientes con un historial de angioedema no relacionado con el tratamiento con inhibidores de la ECA pueden tener un riesgo aumentado de angioedema mientras reciben inhibidores de la ECA (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 (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (p. ej., 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 (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina en un paciente que ya esté tomando un inhibidor ECA.

El riesgo de angioedema puede incrementar en pacientes en tratamiento concomitantemente con inhibidores ECA y activadores tisulares del plasminógeno (ver sección 4.5).

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

#### Desensibilización

Pacientes que reciben inhibidores de la ECA durante el tratamiento de desensibilización (p. ej. al veneno de himenópteros) se han experimentado reacciones anafilácticas. En estos mismos pacientes, estas reacciones fueron evitadas cuando los inhibidores ECA se suspendieron temporalmente, pero aparecieron con la reexposición inadvertida de manera inesperada.

#### Neutropenia/agranulocitosis

Se ha detectado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes que reciben inhibidores de la ECA. En pacientes con función renal normal y ningún otro factor de complicación raramente se produce neutropenia. La neutropenia y agranulocitosis son reversibles tras la discontinuación de los inhibidores de la ECA. Lisinopril se debe utilizar con extrema precaución en pacientes con enfermedad vascular del colágeno, tratamiento con inmunosupresores, tratamiento con alopurinol o procainamida, o con una combinación de estos factores de complicación, especialmente si existe disfunción renal preexistente. Alguno de estos pacientes desarrolló infecciones serias que en algunos casos no respondieron al tratamiento intensivo con antibióticos. Si lisinopril se utiliza en estos pacientes, se recomienda un control periódico del conteo de glóbulos blancos y los pacientes deben ser instruidos para informar acerca de cualquier signo de infección.

#### Raza

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina producen un mayor índice de angioedema en pacientes de raza negra que en pacientes que no son de raza negra.

Como con otros inhibidores ECA, lisinopril puede ser menos efectivo para disminuir la presión arterial en pacientes negros que en pacientes de raza no negra, posiblemente porque hay una mayor prevalencia de estados de renina baja en población hipertensa de raza negra.

#### Tos

Se ha detectado tos con el uso de los inhibidores ECA. Característicamente la tos es no productiva, persistente y se resuelve tras la discontinuación del tratamiento. La tos inducida por inhibidores de la ECA pueden ser considerados como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

#### Litio

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

#### Test anti-dopaje

La hidrocortizida que contiene este medicamento puede producir un resultado analítico positivo en un test anti dopaje.

#### Embarazo

Los inhibidores de la ECA no se deben tomar durante el embarazo. Al menos que se considere esencial el tratamiento continuado con inhibidores de la ECA, las pacientes que planeen quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento anti-hipertensivo alternativo que tengan un perfil de seguridad establecido para el uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique el embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA y, si se considera apropiado, se debe comenzar con 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 el tratamiento de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

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

#### 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 tiazidas 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).

#### **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 y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

#### Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) 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/valsartán está contraindicado, ya que aumenta el riesgo de angioedema (ver las secciones 4.3 y 4.4).

El uso concomitante de inhibidores ECA con inhibidores neutrales de la endopeptidasa (NEP) (p. ej., racecadotril), dianas de la rapamicina en las células de mamíferos (inhibidores de mTOR) (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus), vildagliptina o activadores tisulares de plasminógeno puede aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

### Litio

Los aumentos reversibles en las concentraciones de litio sérico y toxicidad se han detectado durante la administración de litio con inhibidores de la ECA. Los agentes diuréticos e inhibidores de la ECA reducen el aclaramiento renal de litio y producen un alto riesgo de toxicidad por litio. La combinación de lisinopril e hidroclorotiazida con litio por tanto no está recomendado y se debe realizar un estrecho seguimiento de los niveles séricos de litio si la combinación es necesaria (ver sección 4.4).

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

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

Aunque el potasio en sangre, en general permanece dentro de los límites normales, se puede producir hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con lisinopril/hidroclorotiazida. 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/hidroclorotiazida 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, se debe tener precaución en la administración de hidroclorotiazida y medicamentos que inducen torsades de pointes, p. ej. 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, puede producirse 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 (p. ej., aurotiomalato 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.

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

### 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 hipoglucemia. Este fenómeno es más probable durante las primeras semanas de tratamiento y en pacientes con insuficiencia renal. El tratamiento con diuréticos tiazídicos puede disminuir la tolerancia a la glucosa. Los requerimientos de medicamentos antidiabéticos incluyendo la insulina en pacientes diabéticos, pueden aumentar, disminuir o no verse afectados.

El efecto hiperglucémico de diazóxido puede aumentar por las tiazidas.

#### Otros diuréticos caluréticos, anfotericina B (parenteral), carbenoxolona, corticosteroides corticotropina (ACTH) o laxantes estimulantes

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

El efecto deplecionante de potasio de hidroclorotiazida se puede potenciar por los medicamentos asociados con pérdida de potasio e hipopotasemia (p.ej., otros diuréticos caluréticos, laxantes, anfotericina, carbenoxolona, ácido salicílico y derivados).

Se puede desarrollar hipopotasemia durante el uso concomitante de esteroides u hormona adrenocorticotropa (ACTH).

#### Sales de calcio/Vitamina D

Pueden aumentar los niveles séricos de calcio debido a una disminución de la excreción cuando se administran de forma concomitante con diuréticos tiazídicos. Si se deben prescribir suplementos de calcio o vitamina D, se deben monitorizar los niveles de calcio y ajustar la dosis adecuadamente.

#### Glucósidos cardiotónicos

Hay un aumento del riesgo de toxicidad digitalica asociada a una hipopotasemia inducida por tiazidas (p. ej., irritación ventricular incrementada).

#### Colestiramina, colestipol

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

#### Relajantes musculares no despolarizantes (p. ej., tubocurarina)

Los efectos de estos agentes pueden potenciarse por hidroclorotiazida.

#### Sotalol

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

#### Otros tratamientos concomitantes

Las tiazidas pueden incrementar el riesgo de efectos adversos causados por amantadina. La hipotensión postural se puede agravar por la ingesta simultánea de alcohol, barbitúricos o anestésicos.

#### 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.

El tratamiento concomitante con ciclosporina puede incrementar el riesgo de hiperuricemia y complicaciones de tipo gota.

#### 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).

Las tiazidas pueden reducir la excrección renal de medicamentos citotóxicos (p. ej. ciclofosfamida, metotrexato) y potenciar los efectos mielosupresores.

#### 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 secciones 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, se deberá interrumpir 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, hiperpotasemia) (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 se debe

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

## 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.

### Embarazo

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

Como otros antihipertensivos, la combinación 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 la dosis se modifica e incluso también cuando se administra conjuntamente con alcohol, pero estos efectos dependen de la sensibilidad individual. Al conducir o utilizar maquinaria debe tenerse en cuenta que puede producirse ocasionalmente mareo o cansancio.

## 4.8. Reacciones adversas

Se han informado y observado las siguientes reacciones adversas debidas al tratamiento con lisinopril y/o hidroclorotiazida con las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ),

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Muy raras ( $< 1/10.000$ )

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

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

## Lisinopril

| Trastornos de la sangre y del sistema linfático |  |
|---|--|
| Raras   | Disminución de la hemoglobina, disminución en el hematocrito |

|  |   |
|--|---|
| Muy raras  | Depresión médula ósea, anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia agranulocitosis (ver sección 4.4.), anemia hemolítica, linfadenopatía, enfermedad autoinmune      |
| <b>Trastornos del sistema inmunológico</b>                 |   |
| Frecuencia no conocida                                     | Reacción anafiláctica/anafilactoide   |
| <b>Trastornos endocrinos</b>                               |   |
| Raras  | Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH).   |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>        |   |
| Muy raras  | Hipoglucemia  |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>                            |   |
| Poco frecuentes  | Cambios de humor  |
| Raras  | Confusión mental  |
| Frecuencia no conocida                                     | Síntomas depresivos, alucinaciones  |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                     |   |
| Frecuentes   | Mareos, dolor de cabeza, síncope  |
| Poco frecuentes  | Parestesia, vértigo, trastornos visuales, trastornos del sueño,   |
| Raras  | Trastornos olfativos  |
| <b>Trastornos cardiacos</b>                                |   |
| Poco frecuentes  | Infarto de miocardio accidente cerebrovascular posiblemente secundario a hipotensión excesiva en pacientes con alto riesgo (ver sección 4.4.), palpitaciones, taquicardia |
| <b>Trastornos vasculares</b>                               |   |
| Frecuentes   | Efectos ortostáticos (incluyendo hipotensión ortostática)   |
| Poco frecuentes  | 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/neumonía eosinofílica   |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                       |   |
| Frecuentes   | Diarrea, vómitos  |
| Poco frecuentes  | Náuseas, dolor abdominal e indigestión  |
| Raras  | Sequedad de boca  |
| Muy raras  | Pancreatitis, angioedema intestinal   |
| <b>Trastornos hepatobiliares</b>                           |   |
| Poco frecuentes  | Aumento de las enzimas hepáticas y bilirrubina  |
| Muy raras  | Hepatitis ya sea hepatocelular o colestásica,   |

|   |   |
|---|---|
|   | ictericia y fallo hepático (ver sección 4.4)*   |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>      |   |
| Poco frecuentes   | Erupción, prurito   |
| Raras   | Hipersensibilidad/angioedema: angioedema de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe (ver sección 4.4), urticaria, alopecia, psoriasis |
| Muy raras   | Diaforesis, pénfigo, necrólisis tóxica epidérmica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pseudolinfoma cutáneo **                            |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                     |   |
| Frecuentes  | Disfunción renal  |
| Raras   | Uremia, insuficiencia renal aguda   |
| 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   | Aumentos de urea en sangre, aumento de creatinina sérica, hiperpotasemia.   |
| 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 informado de 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

|  |             |  |
|--|-------------|--|
| <b>Infecciones e infestaciones</b>   | No conocida | Sialadenitis   |
| <b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</b> | No conocida | Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)  |
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>                                 | No conocida | Leucopenia, neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea.   |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>                                    | No conocida | Anorexia, hiperglucemia, glucosuria, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico (incluyendo hiponatremia, hipopotasemia, alcalosis hipoclorémica e hipomagnesemia), incremento de colesterol y triglicéridos, gota |

|   |             |  |
|---|-------------|--|
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>                               | No conocida | Inquietud, depresión, trastornos del sueño   |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                        | No conocida | Pérdida de apetito, parestesias, fotosensibilidad  |
| <b>Trastornos oculares</b>                                    | No conocida | Xantopsia, visión borrosa transitoria, derrame coroidal, miopía aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado   |
| <b>Trastornos del oído y del laberinto</b>                    | No conocida | Vértigo  |
| <b>Trastornos cardíacos</b>                                   | No conocida | Hipotensión postural   |
| <b>Trastornos vasculares</b>                                  | No conocida | Angitis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutánea)  |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>    | No conocida | Distress respiratorio (incluyendo neumonitis y edema pulmonar)   |
|   | Muy rara    | Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver sección 4.4)   |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                          | No conocida | Irritación gástrica, diarrea, estreñimiento, pancreatitis  |
| <b>Trastornos hepatobiliares</b>                              | No conocida | Ictericia (ictericia colestásica intrahepática)  |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>          | No conocida | Reacciones de fotosensibilidad, erupción, lupus eritomatoso cutáneo, lupus eritomatoso sistémico, reacciones cutáneas tipo lupus eritematoso, reactivación del lupus eritematoso cutáneo, urticaria, reacciones anafilácticas, necrólisis epidérmica tóxica. |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b> | No conocida | Espasmos musculares, debilidad muscular  |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                         | No conocida | Disfunción renal, nefritis intersticial  |
| <b>Trastornos generales y del lugar de administración</b>     | No conocida | 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, palpitations, bradicardia, mareos, ansiedad y tos.

El tratamiento recomendado para la sobredosis es una infusión intravenosa de una solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %). Si se produce hipotensión grave, el paciente se situará en posición de shock. Si está disponible, se puede considerar el tratamiento con infusión de angiotensina II y/o catecolaminas vía intravenosa. Si la ingestión es reciente, tome medidas con el propósito de eliminar el lisinopril (p.ej.,:



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 se deben vigilar con frecuencia.

Síntomas adicionales de sobredosis con hidroclorotiazida son incremento en la diuresis, pérdida de conciencia (incluyendo coma), convulsiones, parestias, arritmias cardíacas e insuficiencia renal. Bradicardia o reacciones extensivas 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: agentes que actúan en el sistema renina-angiotensina, Inhibidores ECA (ECA: enzimas convertidor de angiotensina) y los diuréticos tiazidas, código ATC: C09B A03.

Lisinopril/hidroclorotiazida consiste en una combinación de lisinopril, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, e hidroclorotiazida, un diurético tiazídico. Ambos componentes tienen mecanismos de acción complementarios, y experimentan un efecto antihipertensivo aditivo.

#### Lisinopril

##### Mecanismo de acción

Lisinopril es un inhibidor de la peptidil dipeptidasa. Ésta inhibe la enzima convertidora de angiotensina (ECA) que cataliza la conversión de angiotensina I al péptido vasoconstrictor, angiotensina II. La angiotensina II además estimula la secreción de aldosterona por el cortex adrenal. La inhibición de la ECA se traduce en una disminución de las concentraciones de angiotensina II que resulta en una disminución de la actividad vasopresora y en la reducción de la secreción de aldosterona. Este descenso puede resultar en un incremento de la concentración de potasio sérico.

##### Efectos farmacodinámicos

Si bien el mecanismo a través del que lisinopril reduce la presión sanguínea se cree se debe principalmente a la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona, lisinopril es antihipertensivo incluso en pacientes con niveles bajos de renina. ECA es idéntica a la quinasa II, enzima que degrada la bradiquinina. Aún no se ha dilucidado si el incremento de los niveles de bradiquinina, un potente péptido vasodilatador, juega un papel en los efectos terapéuticos de lisinopril.

##### Eficacia clínica y seguridad

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (*ON*going *T*elmisartan *A*lone and in combination with *R*amipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial) 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 aliskiren a un tratamiento 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**

### Mecanismo de acción

Hidroclorotiazida es un medicamento diurético y antihipertensivo. Este afecta al efecto tubular renal distal en los riñones para reabsorber los electrolitos y para incrementar la excreción de sodio y cloruro en la orina en cantidades aproximadamente equivalentes. La pérdida de sodio puede estar seguida de una pérdida de potasio y de hidrógeno carbonato de sodio. El mecanismo de acción antihipertensivo de las tiazidas es desconocido.

### Efectos farmacodinámicos

Las tiazidas no suelen afectar a la presión sanguínea normal.

Cuando se combinan con otros antihipertensivos, se puede producir un efecto aditivo en la caída de la presión sanguínea.

Lisinopril puede atenuar la pérdida de potasio inducida por hidroclorotiazida.

### Eficacia clínica y seguridad

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 ( $\sim 25.000$  mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta ( $\sim 100.000$  mg) (ver también sección 4.4).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

El comprimido de esta combinación a dosis fija es bioequivalente si se compara con la administración por separado de ambas sustancias activas.

### Absorción

Lisinopril: aproximadamente el 25%, con una variabilidad interpaciente del 6-60% a todas las dosis probadas (5-80 mg). La absorción de lisinopril no está influenciada por la presencia de alimentos. Las concentraciones séricas máximas de lisinopril se produjeron a las 6-8 h después de la administración oral. El efecto sobre la presión sanguínea se observará después de 1-2 horas. El efecto es máximo a las 6 horas y dura 24 horas, al menos. Hidroclorotiazida: sus efectos diuréticos se observan a las 2 horas. El efecto máximo se alcanza a las 4 horas. Los efectos clínicos adecuados del diurético duran unas 6-12 horas.

### Distribución

Unión a proteínas: el lisinopril no se une a proteínas plasmáticas distintas a la ECA. El volumen de distribución reducido en edad avanzada puede provocar una concentración plasmática, mayor que en pacientes jóvenes.

### Biotransformación/eliminación

Ambas sustancias activas se eliminan inalteradas por vía renal. Aproximadamente el 60% de la hidroclorotiazida que se administra se elimina inalterada dentro de las 24 horas siguientes.

*Semivida:* Lisinopril: en dosis múltiples 12 horas. Hidroclorotiazida: 5½-15 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 efectos reacciones adversas durante el desarrollo fetal tardío, lo que resulta en muerte fetal y defectos congénitos, que afectan en particular el cráneo. Se ha registrado así mismo fetotoxicidad, retraso del crecimiento intrauterino y ductus arteriosus patente. Estas anomalías del desarrollo parecen ser debidas, en parte, a la acción directa de los inhibidores del ECA sobre el sistema renina-angiotensina fetal y, en parte, debida a la isquemia resultante de la hipotensión materna y los descensos del flujo de sangre feto-placenta y de la liberación de oxígeno/nutrientes al feto.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

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

Hidrógeno fosfato de calcio dihidrato  
Croscarmelosa sódica  
Manitol  
Almidón de maíz  
Estearato de magnesio.  
Óxido de hierro rojo (E172)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

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

3 años.

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

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

Los comprimidos se envasan en blíster de PVC/Aluminio y se introducen en un estuche de cartón.

Contenido del envase: 14, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 400 comprimidos

Puede que no se comercialicen todos los tamaños de envase.

### **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**

66.477

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

Fecha de la primera autorización: 22/11/2004

Fecha de la última renovación: 26/08/2011

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

02/2022

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