

## FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lisinopril/ hidroclorotiazida cinsa 20 mg/12,5 mg comprimidos EFG.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de lisinopril/hidroclorotiazida cinsa 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.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

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

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### *Hipertensión esencial*

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

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

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

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

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

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

##### *Insuficiencia renal*

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

lisinopril/hidroclorotiazida cinfa no debe utilizarse como tratamiento inicial en ningún paciente con insuficiencia renal.

La combinación de lisinopril e hidroclorotiazida puede usarse en pacientes con aclaramiento de creatinina de  $>30$  y  $<80$  ml/min, pero sólo después de ajustar la dosificación de cada uno de los componentes por separado.

Cuando se usa en monoterapia, la dosis inicial de lisinopril recomendada, cuando se emplea en insuficiencia renal leve, es de 5 a 10 mg.

#### *Tratamiento previo con diuréticos*

Después de la primera administración de la combinación de lisinopril e hidroclorotiazida puede presentarse hipotensión sintomática, más probable en pacientes con depleción de volumen y/o sal, como consecuencia del tratamiento previo con diuréticos. El tratamiento con diuréticos debe interrumpirse durante 2-3 días antes de iniciar el tratamiento con lisinopril/hidroclorotiazida cinfa. Si esto no fuese posible, deberá iniciarse el tratamiento con lisinopril solo, en dosis de 5 mg.

#### *Personas de edad avanzada*

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

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

#### *Población pediátrica*

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

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a lisinopril, a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA).
- Hipersensibilidad a hidroclorotiazida u otros derivados de sulfamida.
- Antecedentes de angioedema asociado a un tratamiento previo con un inhibidor de la ECA.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6.).
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $< 30$  ml/min).
- Anuria.
- Insuficiencia hepática grave.

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

#### *Hipotensión sintomática*

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

Si se produjese hipotensión, deberá colocarse al paciente en decúbito supino y, si fuese necesario, se le deberá administrar una infusión intravenosa de suero salino fisiológico. Una respuesta hipotensora

transitoria no constituye contraindicación para dosis posteriores. Tras restaurar la presión y volumen sanguíneo efectivos, puede ser posible volver a iniciar el tratamiento a dosis menores, o con dosis adecuadas de uno solo de los componentes.

#### *Pacientes con estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica*

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

#### *Insuficiencia renal*

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

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

En algunos pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un riñón único que han sido tratados con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina se han observado incrementos de urea sanguínea y creatinina sérica, normalmente reversibles con la suspensión del tratamiento. Esto es especialmente probable en pacientes con insuficiencia renal. Si también estuviera presente hipertensión vasculorrenal, existe un mayor riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal. En estos pacientes, el tratamiento se iniciará bajo estrecha supervisión médica con dosis bajas y un ajuste posológico cuidadoso. Dado que el tratamiento con diuréticos puede ser un factor contribuyente a lo anteriormente mencionado, se monitorizará la función renal durante las primeras semanas de tratamiento con lisinopril/hidroclorotiazida.

Algunos pacientes hipertensos sin aparente enfermedad renal preexistente han desarrollado incrementos en urea sanguínea y creatinina sérica, usualmente leves y transitorios cuando se administró lisinopril concomitantemente con un diurético. Si esto ocurriera durante el tratamiento con lisinopril/hidroclorotiazida debe suspenderse su administración. Es posible volver a iniciar el tratamiento a una dosis reducida; o bien administrar cualquiera de los componentes sólo de forma apropiada.

#### *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 sólo.

#### *Trasplante renal*

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

#### *Reacciones anafilactoides en pacientes hemodializados*

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 un inhibidor 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 anafilactoides relacionadas con la 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 de dextrano han sufrido reacciones anafilactoides peligrosas para la vida. Estas reacciones se evitaron suspendiendo temporalmente el tratamiento con inhibidores de la ECA antes de cada aféresis.

#### *Hepatopatía*

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

#### *Cirugía/anestesia*

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

#### *Efectos metabólicos y endocrinos*

Los inhibidores de la ECA y las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa, pudiendo requerirse un ajuste de dosis de los fármacos antidiabéticos, incluyendo insulina. En pacientes diabéticos tratados con agentes antidiabéticos orales o insulina debe vigilarse estrechamente los niveles glucémicos durante el primer mes de tratamiento con un inhibidor de la ECA. La diabetes mellitus latente puede manifestarse durante el tratamiento con tiazidas.

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

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

#### *Desequilibrio electrolítico*

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

Las tiazidas, incluyendo la hidroclorotiazida puede provocar desequilibrio hidroeletrolítico (hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Los signos de alerta del desequilibrio hidroelectrolítico son sequedad de boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, dolores o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales tales 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.

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

#### *Hipersensibilidad/angioedema*

En raras ocasiones se ha comunicado angioedema de cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido lisinopril. Esto puede ocurrir en

cualquier momento durante el tratamiento. En estos casos, deberá interrumpirse rápidamente el tratamiento con lisinopril y establecerse un tratamiento y monitorización apropiados, para asegurar la desaparición completa de los síntomas antes de dar de alta al paciente. Se requiere observación prolongada de los pacientes, incluso en aquellos casos en los que la inflamación afecta solamente a la lengua, sin compromiso respiratorio, ya que el tratamiento con antihistamínicos y corticosteroides puede no ser suficiente.

Muy raramente se ha informado de muertes debidas a angioedema asociado a edema laríngeo o de lengua. Es probable que los pacientes en los que exista afectación de la lengua, glotis o laringe experimenten una obstrucción de las vías aéreas, especialmente aquéllos con un historial de cirugía de las vías aéreas. En tales casos, se deberá administrar con rapidez un tratamiento de urgencia, el cual puede incluir la administración de adrenalina y/o el mantenimiento de una vía aérea abierta. El paciente seguirá bajo estrecha supervisión médica hasta que se haya producido una resolución completa y mantenida de los síntomas.

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

Es posible que los pacientes con antecedentes de angioedema sin relación con un tratamiento inhibidor de la ECA tengan un mayor riesgo de angioedema mientras reciben uno de estos fármacos (ver sección 4.3).

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

#### *Desensibilización*

Los pacientes que reciben inhibidores de la ECA durante tratamiento de desensibilización (por ejemplo, picadura de los himenópteros) han presentado reacciones anafilactoides mantenidas. En los mismos pacientes, esas reacciones se han evitado suspendiendo temporalmente los inhibidores de la ECA, pero reaparecieron con una reexposición inadvertida.

#### *Neutropenia/agranulocitosis*

Se han comunicado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Rara vez aparece neutropenia en pacientes con una función renal normal y sin otras complicaciones. La neutropenia y la agranulocitosis son reversibles después de retirar el inhibidor de la ECA. El lisinopril debe usarse con extrema precaución en pacientes con enfermedad vascular del colágeno, tratamiento inmunodepresor, tratamiento con alopurinol o procainamida o una combinación de estos factores, sobre todo si hay una alteración de la función renal previa. Algunos de estos pacientes desarrollan infecciones graves, que en escasas situaciones no responden al tratamiento antibiótico intensivo. Cuando se utilice lisinopril en estos pacientes, se recomienda controlar de forma periódica el recuento de leucocitos y deberá indicarse a los pacientes que comuniquen cualquier signo de infección.

#### *Raza*

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

Al igual que otros inhibidores de la ECA, lisinopril podría ser menos eficaz para disminuir la presión arterial en pacientes de raza negra que en las de otras razas, posiblemente por una mayor prevalencia de estados de renina baja en la población hipertensa de raza negra.

#### *Tos*

Se ha comunicado tos con el uso de inhibidores de la ECA. De manera característica, la tos es seca y persistente y desaparece tras suspender el tratamiento. La tos provocada por inhibidores de la ECA debe contemplarse como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

#### *Litio*

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

#### *Embarazo*

No debe comenzarse la administración de inhibidores de la ECA durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los inhibidores de la ECA y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

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

#### *Litio*

Durante la administración simultánea de litio con inhibidores de la ECA se han comunicado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de la toxicidad. Los diuréticos reducen el aclaramiento renal del litio y elevan el riesgo de toxicidad de esta sustancia. No se recomienda el uso de la combinación de lisinopril e hidroclorotiazida con litio, y deberá realizarse un control cuidadoso de los niveles séricos de litio si se demuestra que es necesaria su combinación (ver sección 4.4.).

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

El efecto de pérdida de potasio de los diuréticos tiazídicos normalmente se ve atenuado por el efecto de conservación de potasio de lisinopril. El uso de suplementos de potasio, fármacos ahorradores de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio, particularmente en pacientes con función renal alterada o diabetes mellitus, puede conducir a un aumento significativo del potasio sérico. 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).

#### *Torsades de pointes inducida por medicamentos*

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

#### *Antidepresivos tricíclicos/antipsicóticos/anestésicos*

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

#### *Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y fármacos antirreumáticos*

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

#### *Oro*

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

#### *Simpaticomiméticos*

Los fármacos simpaticomiméticos pueden reducir los efectos antihipertensivos de los inhibidores de la ECA.

#### *Otros antihipertensivos*

La utilización simultánea de estos agentes puede aumentar los efectos hipotensores de lisinopril/hidroclorotiazida. El empleo concomitante con nitroglicerina y otros nitratos u otros vasodilatadores puede disminuir aún más la presión arterial.

#### *Antidiabéticos*

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

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

La hidroclorotiazida puede intensificar el desequilibrio electrolítico, especialmente hipopotasemia

#### *Sales de calcio*

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

#### *Glucósidos cardíacos*

Existe un aumento del riesgo de intoxicación por glucósidos digitálicos asociado a la hipopotasemia inducida por las tiazidas.

#### *Colestiramina y colestipol*

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

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

La hidroclorotiazida puede potenciar el efecto de estos medicamentos.

#### *Trimetoprim*

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

#### *Sotalol*

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

#### *Alopurinol*

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

#### *Ciclosporina*

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

### *Lovastatina*

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

### *Citostáticos, inmunosupresores y procainamida*

La administración concomitante con inhibidores de la ECA puede llevar a un aumento del riesgo de leucopenia (ver sección 4.4).

### *Alcohol*

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

## **4.6 Embarazo y lactancia**

### Embarazo

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

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

Se sabe que la exposición al tratamiento con inhibidores de la ECA durante el segundo y el tercer trimestres induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasiemia, ver también sección 5.3. Si se produce una exposición a inhibidores de la ECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar controles por ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Los niños cuyas madres hayan sido tratadas con inhibidores de la ECA deberán ser cuidadosamente vigilados por si se produce hipotensión (ver también secciones 4.3 y 4.4).

### Hidroclorotiazida:

Existe una limitada experiencia sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales no son definitivos.

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

La hidroclorotiazida no debe emplearse para el edema gestacional, hipertensión del embarazo o preeclampsia, debido al riesgo de una disminución del volumen plasmático e hipoperfusión placentaria, 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:

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

### Hidroclorotiazida:

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

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

Al igual que sucede con otros fármacos antihipertensivos, la combinación lisinopril/hidroclorotiazida puede tener un efecto leve o moderado en la capacidad para conducir y usar máquinas, en particular al inicio del tratamiento o cuando se modifica la dosis, y también cuando se usa en combinación con alcohol. No obstante, estos efectos dependen de la susceptibilidad individual.

#### 4.8 Reacciones adversas

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

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

#### Lisinopril:

<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</i>	
Raros	Descenso de la hemoglobina, descenso del hematocrito.
Muy raros	Depresión de la médula ósea, anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis (ver sección 4.4), anemia hemolítica, linfadenopatía, enfermedad autoinmune.
<i>Trastornos endocrinos</i>	
Raros	Secreción inadecuada de hormona antidiurética
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición:</i>	
Muy raros	Hipoglucemia.
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Poco frecuentes	Alteraciones del estado de ánimo, síntomas depresivos
Raros	Confusión mental.
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuentes	Mareo, cefalea, síncope.
Poco frecuentes	Parestesias, vértigo, alteraciones del gusto, trastornos del sueño.
Raros	Alteraciones olfativas.
<i>Trastornos cardiacos</i>	

Poco frecuentes	Infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, posiblemente secundarios a una hipotensión intensa en los pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4), palpitaciones, taquicardia.
<i>Trastornos vasculares</i>	
Frecuentes	Efectos ortostáticos (incluida la hipotensión ortostática).
Poco frecuentes	Síndrome de Raynaud.
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Frecuentes	Tos (ver sección 4.4)
Poco frecuentes	Rinitis.
Muy raros	Broncoespasmo, sinusitis, alveolitis alérgica/neumonía eosinofílica.
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Frecuentes	Diarrea, vómitos.
Poco frecuentes	Náuseas, dolor abdominal e indigestión.
Raros	Sequedad de boca.
Muy raros	Pancreatitis, angioedema intestinal.
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Poco frecuentes	Elevación de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina.
Muy raros	Hepatitis (hepatocelular o colestásica), ictericia e insuficiencia hepática (ver sección 4.4).*
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Poco frecuentes	Exantema, prurito.
Raros	Hipersensibilidad/edema angioneurótico: edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe (ver sección 4.4), urticaria, alopecia, psoriasis.
Muy raros	Diaforesis, pénfigo, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pseudolinfoma cutáneo. **
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	
Frecuentes	Disfunción renal.
Raros	Uremia, insuficiencia renal aguda.
Muy raros	Oliguria/anuria.
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	

Poco frecuentes	Impotencia.
Raros	Ginecomastia.
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Poco frecuentes	Astenia, cansancio.
<i>Exploraciones complementarias</i>	
Poco frecuentes	Aumento de la urea sanguínea, aumento de creatinina sérica, hiperpotasemia.
Raros	Hiponatremia.

\*Se ha descrito la evolución adversa de la hepatitis a insuficiencia hepática en algunos casos aislados. Los pacientes tratados con la combinación lisinopril/hidroclorotiazida que manifiestan ictericia o elevaciones pronunciadas de las enzimas hepáticas deben interrumpir la administración de la combinación lisinopril/hidroclorotiazida y ser objeto del seguimiento médico oportuno.

\*\*Se ha descrito un complejo de síntomas que puede incluir uno o más de los siguientes: fiebre, vasculitis, mialgia, artralgia/artritis, anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, elevación de la velocidad de sedimentación (VSG), eosinofilia and leucocitosis, exantema, fotosensibilidad u otras manifestaciones dermatológicas.

**Hidroclorotiazida (frecuencia desconocida):**

<i>Infecciones e infestaciones</i>	Sialoadenitis.
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Leucopenia, neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea.
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Anorexia, hiperglucemia, glucosuria, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico (incluidas hiponatremia e hipopotasemia), aumento del colesterol y triglicéridos, gota.
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Intranquilidad, depresión, trastornos del sueño.
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Pérdida del apetito, parestesias, sensación de mareo.
<i>Trastornos oculares</i>	Xantopsia, visión borrosa transitoria, miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado.
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	Vértigo.
<i>Trastornos cardiacos</i>	Hipotensión postural.
<i>Trastornos vasculares</i>	Vasculitis necrosante (vasculitis, vasculitis cutánea).
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Disnea (incluidos neumonitis y edema pulmonar).
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Irritación gástrica, diarrea, estreñimiento, pancreatitis.
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Ictericia (ictericia colestática intrahepática).
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Reacciones de fotosensibilidad, exantema, reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo, urticaria, reacciones anafilactoides, necrólisis epidérmica tóxica.

<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Espasmos musculares, debilidad muscular.
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Disfunción renal, nefritis intersticial.
<i>Trastornos generales y condiciones del lugar de administración</i>	Fiebre, debilidad.

#### 4.9 Sobredosis

En humanos se dispone de datos limitados de sobredosis. Los síntomas asociados a sobredosis de inhibidores de la ECA consisten en hipotensión, shock circulatorio, alteraciones electrolíticas, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareo, ansiedad y tos.

El tratamiento recomendado de la sobredosis es la infusión intravenosa de solución salina fisiológica. Si se produce hipotensión, deberá colocarse al paciente en decúbito supino. En caso de estar disponible, también puede considerarse la infusión de angiotensina II y/o catecolaminas intravenosas. Si la administración es reciente, se tomarán medidas para eliminar el lisinopril (p. ej., inducción de vómito, lavado gástrico, administración de absorbentes y sulfato sódico). Puede retirarse el lisinopril de la circulación general mediante hemodiálisis (ver sección 4.4). El tratamiento con marcapasos está indicado para la bradicardia resistente al tratamiento. Es necesario vigilar con frecuencia las constantes vitales, los electrolitos séricos y las concentraciones de creatinina.

Los síntomas adicionales de sobredosis de hidroclorotiazida son aumento de la diuresis, disminución de la conciencia (incluyendo coma), convulsiones, parestias, arritmias cardíacas e insuficiencia renal.

La bradicardia o reacciones vagales extensas deben tratarse administrando atropina.

Si también se han administrado digitálicos, la hipopotasemia podría acentuar las arritmias cardíacas.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidor de la ECA (ECA: enzima convertidora de la angiotensina) y diurético tiazida, código ATC: C09B A03.

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

#### Lisinopril

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

Se piensa que el mecanismo por el que el lisinopril reduce la presión arterial consiste fundamentalmente en una supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona, si bien lisinopril es antihipertensivo incluso en pacientes con hipertensión con renina baja. La ECA es idéntica a la

cininasa II, una enzima que degrada la bradicinina. Se desconoce si los niveles elevados de bradicinina, un péptido vasodilatador potente, participan en los efectos terapéuticos de lisinopril.

### **Hidroclorotiazida**

La hidroclorotiazida es un agente antihipertensivo y diurético, que afecta al mecanismo tubular distal renal de la reabsorción de electrólitos y aumenta la excreción de sodio y de cloruro en cantidades aproximadamente equivalentes. La natriuresis puede estar acompañada de cierta reducción de las concentraciones de potasio y bicarbonato. Se desconoce el mecanismo del efecto antihipertensivo de las tiazidas. Las tiazidas no afectan la presión arterial normal.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

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

### **Lisinopril**

#### *Absorción*

Después de la administración oral de lisinopril, se presentan las concentraciones séricas máximas en un plazo de 7 horas, si bien se observó una tendencia a un pequeño retraso en la consecución de estas concentraciones séricas máximas en pacientes con infarto agudo de miocardio. Basado en la recuperación en orina, la media de la absorción de lisinopril es aproximadamente del 25%, con una variabilidad entre pacientes del 6-60% en el intervalo de dosis estudiado (5-80 mg). La biodisponibilidad absoluta se reduce aproximadamente un 16% en pacientes con insuficiencia cardíaca.

La absorción de lisinopril no se altera con la presencia de alimentos.

#### *Distribución*

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

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

#### *Eliminación*

Lisinopril no se metaboliza y el fármaco absorbido se excreta sin cambios en la orina.

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

#### *Insuficiencia hepática*

El deterioro de la función hepática en pacientes cirróticos produjo una disminución de la absorción de lisinopril (alrededor de un 30%, determinado mediante recuperación en orina) pero con aumento de la exposición (alrededor de un 50%) comparado con sujetos sanos, debido al descenso de su eliminación.

#### *Insuficiencia renal*

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

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

<b>Función renal Medido según el aclaramiento de creatinina</b>	<b>n</b>	<b>Cmax (ng/ml)</b>	<b>Tmax (hr)</b>	<b>AUC (0-24 hrs) (ng/hr/ml)</b>	<b>t<sub>1/2</sub> (hr)</b>
> 80 ml/min	6	40,3	6	492+/-172	6,0+/-1,1
30-80 ml/min	6	36,6	8	555+/-364	11,8+/-1,9
5-30 ml/min	6	106,7	8	2.228+/-938	19,5+/-5,2

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

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

#### *Insuficiencia cardíaca*

Los pacientes con insuficiencia cardíaca presentan una exposición mayor a lisinopril en comparación con personas sanas (aumento promedio del AUC del 125%), aunque según la recuperación del lisinopril en orina puede definirse un descenso de la absorción del 16% aproximadamente comparado con sujetos sanos.

#### *Ancianos*

Los pacientes mayores tienen concentraciones sanguíneas más altas y valores superiores del área bajo la curva de la concentración plasmática-tiempo (un aumento de alrededor del 60%) en comparación con las personas jóvenes.

### **Hidroclorotiazida**

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

Al menos el 61% de la dosis se elimina sin metabolizar en un plazo de 24 horas. Después de la administración oral de hidroclorotiazida, en dos horas comienza la diuresis y los picos en aproximadamente 4, perdurando de 6 a 12 horas. La hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria, pero no la hematoencefálica.

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

Lisinopril/hidroclorotiazida cifa es un fármaco del que se dispone de una amplia experiencia clínica, tanto individualmente como en combinaciones. Toda la información relevante para el médico prescriptor puede encontrarse en los apartados del Resumen de Características del Producto.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Manitol  
Hidrógeno fosfato de calcio dihidrato.  
Almidón de maíz.  
Almidón de maíz pregelatinizado  
Sílice coloidal anhidra.  
Estearato de magnesio.

### **6.2 Incompatibilidades**

No se han descrito.

### **6.3 Período de validez**

36 meses.

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

No requiere condiciones especiales de conservación. Conservar en el embalaje original para preservarlo de la luz.

### **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente**

Envase calendario conteniendo blisters de Triplex/aluminio de 28 y 280 comprimidos de 20/12,5 mg de lisinopril/hidroclorotiazida por comprimido.

### **6.6 Instrucciones de uso y manipulación**

Ninguna especial.

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

LABORATORIOS CINFA, S.A.  
C/ Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta.  
31620 Huarte-Pamplona (Navarra) España.

## **8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Nº de Registro:

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

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