

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	Zestoretic®
Forma farmacéutica:	Tableta
Fortaleza:	-
Presentación:	Estuche por 1 ó 2 blísteres de PVC/AL con 14 tabletas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	AZTRAZENECA U.K. LIMITED, LUTON, REINO UNIDO.
Fabricante, país:	ASTRAZENECA S.A. DE C.V., CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO.
Número de Registro Sanitario:	1655
Fecha de Inscripción:	20 de abril de 2001
Composición:	
Cada tableta contiene:	
Hidroclorotiazida	12,50 mg
Lisinopril	20,00 mg
(equivalente a 21,77 mg de lisinopril dihidratado)	
Plazo de validez:	48 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Zestoretic está indicado para el tratamiento de la hipertensión leve a moderada cuando se ha conseguido estabilizar al paciente con los dos componentes individuales en las mismas proporciones.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al lisinopril, a alguno de los excipientes, o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.

Hipersensibilidad a la hidroclorotiazida o a otros derivados sulfonamídicos.

Edema angioneurótico hereditario o idiopático.

Segundo y tercer trimestres del embarazo.

Disfunción renal grave (depuración de creatinina \leq 30 ml/min).

Anuria.

Disfunción hepática grave.

Administración concomitante con medicamentos que contienen aliskiren en pacientes con diabetes mellitus (Tipo I o II) o con insuficiencia renal moderada a grave (TFG < 60 ml/min/1.73 m²).

Precauciones:

Ver advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Hipotensión sintomática

Se ha observado raramente hipotensión sintomática en pacientes hipertensos sin complicaciones, aunque es más probable en caso de hipovolemia, p.ej. a causa de un tratamiento diurético, una dieta hiposalina, diálisis, diarrea o vómitos o hipertensión renino dependiente. En estos pacientes se recomienda medir periódicamente, en intervalos adecuados, las concentraciones séricas de electrolitos. En los pacientes que presentan un mayor riesgo de hipotensión sintomática, el inicio del tratamiento y el ajuste de la dosis deben efectuarse bajo estricta supervisión médica. Se requiere un cuidado particular al administrar este tratamiento a pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad vascular cerebral porque una caída excesiva de la presión arterial podría provocar un infarto de miocardio o un accidente vascular cerebral.

En caso de hipotensión, el paciente debe colocarse en decúbito supino y, de ser necesario, recibir una infusión intravenosa de solución fisiológica. Una respuesta hipotensiva pasajera no constituye una contraindicación para la administración de nuevas dosis. Una vez que se haya restaurado la presión arterial y el volumen sanguíneo, es posible reintroducir el tratamiento con una dosis menor, o usar uno solo de los dos componentes.

Como otros vasodilatadores, la combinación de lisinopril e hidroclorotiazida debe emplearse con precaución en pacientes con estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica.

Disfunción renal

Los diuréticos tiazídicos pueden ser inadecuados en los pacientes con disfunción renal y son ineficaces cuando la depuración de creatinina es ≤ 30 ml/min (es decir, en caso de insuficiencia renal moderada o grave).

La combinación de lisinopril e hidroclorotiazida no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina ≤ 80 ml/min), a menos que el ajuste de la dosis de los componentes individuales demuestre que el paciente necesita precisamente las dosis contenidas en la tableta de esta asociación farmacológica.

En algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria que irriga un riñón único, que recibieron un tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, se han observado elevaciones de la urea sanguínea y de la creatinina sérica, generalmente reversibles al suspender el tratamiento. Esta reacción es particularmente probable en pacientes con insuficiencia renal. En caso de hipertensión renovascular concomitante existe un mayor riesgo de hipotensión grave y de insuficiencia renal. En tales pacientes, el tratamiento debe iniciarse bajo estricta supervisión médica, con dosis bajas y con un ajuste cuidadoso de la dosis. Ya que el tratamiento con diuréticos podría contribuir a los efectos anteriores, la función renal vigilarse durante las primeras semanas del tratamiento con la combinación de lisinopril e hidroclorotiazida.

Algunos pacientes hipertensos sin nefropatía preexistente aparente presentaron elevaciones generalmente leves y pasajeras de la urea sanguínea y de la creatinina sérica al coadministrar el lisinopril con un diurético. Si esto sucede durante el tratamiento con la combinación de lisinopril e hidroclorotiazida, éste debe suspenderse. El tratamiento puede reintroducirse con una dosis menor, o bien puede ser adecuado usar uno de los dos componentes individuales de la combinación.

Tratamiento diurético previo

El tratamiento diurético debe suspenderse de 2 a 3 días antes de empezar el tratamiento con lisinopril/hidroclorotiazida y, si esto es imposible, el tratamiento debe iniciarse con una dosis de 5 mg de lisinopril en monoterapia.

Trasplante renal

Dado que se carece de experiencia en pacientes sometidos recientemente a un trasplante renal, Zestoretic no debe usarse en esta situación

Reacciones anafilactoides en pacientes hemodializados

El uso de la combinación de lisinopril e hidroclorotiazida no está indicado en pacientes dializados debido a insuficiencia renal.

Se han señalado reacciones anafilactoides en pacientes hemodializados (p.ej. con membranas de alto flujo 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 debe considerarse el uso de otro tipo de membrana de diálisis u otra clase de antihipertensivo.

Reacciones anafilactoides durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL)

En raras ocasiones, pacientes tratados con inhibidores de la ECA durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano presentaron reacciones anafilactoides potencialmente mortales. Estas reacciones pudieron evitarse suspendiendo temporalmente el tratamiento con el inhibidor de la ECA antes de cada aféresis.

Disfunción hepática

Las tiazidas deben usarse con precaución en los pacientes con disfunción hepática o hepatopatía progresiva ya que alteraciones aun pequeñas del equilibrio hidroelectrolítico podrían precipitar un coma hepático (véase la sección 4.3). Se ha notificado muy raramente el desarrollo de ictericia colestásica o hepatitis que progresa a necrosis fulminante y a veces puede causar la muerte. Se desconoce el mecanismo subyacente de este síndrome. Los pacientes tratados con lisinopril/hidroclorotiazida que desarrollan ictericia o una elevación pronunciada de las enzimas hepáticas deben suspender el tratamiento con lisinopril/hidroclorotiazida y ser objeto de una supervisión médica adecuada.

Cirugía / anestesia

En los pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión, el lisinopril podría bloquear la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensatoria de renina. La hipotensión debida a este mecanismo puede corregirse mediante expansión del plasma.

Efectos metabólicos y endocrinos

Como el tratamiento con tiazidas e inhibidores de la ECA puede alterar la tolerancia a la glucosa, puede ser necesario ajustar la dosis de los antidiabéticos, lo cual incluye la insulina. En pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o con insulina, la glucemia debe vigilarse estrictamente durante el primer mes de tratamiento con un inhibidor de la ECA. Durante el tratamiento con tiazidas puede manifestarse una diabetes latente.

Los diuréticos tiazídicos podrían asociarse con aumentos del colesterol y de los triglicéridos.

Las tiazidas pueden precipitar hiperuricemia y/o gota en ciertos pacientes; sin embargo, como el lisinopril puede elevar las concentraciones urinarias de ácido úrico, podría atenuar el efecto hiperuricémico de la hidroclorotiazida.

Desequilibrio electrolítico

Como en todos los pacientes que reciben un tratamiento diurético, es preciso determinar periódicamente las concentraciones séricas de electrolitos en intervalos adecuados.

Las tiazidas (incluida la hidroclorotiazida) pueden causar un desequilibrio hidroelectrolítico (hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Los signos de un desequilibrio hidroelectrolítico son: xerostomía, sed, debilidad, letargo, somnolencia, dolor o calambres musculares, cansancio muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales como náuseas p vómito. En climas cálidos puede ocurrir hiponatremia dilucional en pacientes edematosos. La hipocloremia suele ser leve y no requiere

tratamiento. Se ha demostrado que las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio, pudiendo provocar hipomagnesemia.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y causar una elevación leve e intermitente del calcio sérico. Una hipercalcemia marcada puede ser el signo de un hiperparatiroidismo oculto. Se debe interrumpir el tratamiento con tiazidas antes de efectuar pruebas de la función paratiroidea.

Hipersensibilidad / Edema angioneurótico

Se han notificado casos pocos frecuentes de edema angioneurótico de la cara, las extremidades, los labios, la lengua, la glotis y/o la laringe en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, incluido el lisinopril. Esto puede suceder en cualquier momento durante el tratamiento. En tales casos, deberá suspenderse rápidamente la administración de lisinopril y emprenderse un tratamiento y una supervisión adecuados para garantizar la remisión completa de los síntomas antes de dar de alta al paciente. Aun cuando el edema se limite a la lengua y no se observe disnea, puede ser necesario mantener a los pacientes en observación prolongada ya que el tratamiento con antihistamínicos y corticoides puede resultar insuficiente.

Muy raramente se han registrado casos mortales de edema angioneurótico acompañado de edema de la laringe o la lengua. Los pacientes con edema de la lengua, la glotis o la laringe pueden presentar una obstrucción de las vías respiratorias, sobre todo si tienen antecedentes de cirugía de las vías respiratorias. En tales casos debe administrarse rápidamente un tratamiento de emergencia, que puede incluir la administración de adrenalina y/o el Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina provocan edema angioneurótico con mayor frecuencia en los pacientes de raza negra que en los pacientes de otras razas.

Los pacientes con antecedentes de edema angioneurótico sin relación con un inhibidor de la ECA pueden estar expuestos a un mayor riesgo de edema angioneurótico al recibir un inhibidor de la ECA.

Los pacientes tratados con tiazidas pueden presentar reacciones de hipersensibilidad, tengan o no antecedentes de alergia o asma bronquial. Se han notificado casos de exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico con las tiazidas.

Desensibilización

Algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA durante un tratamiento de desensibilización (por ejemplo, veneno de himenópteros) sufrieron reacciones anafilactoides. En estos mismos pacientes, estas reacciones se evitaron suspendiendo temporalmente la administración de inhibidores de la ECA, pero reaparecieron cuando se volvió a administrar accidentalmente el medicamento.

Neutropenia / Agranulocitosis

Se han notificado casos de neutropenia / agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. En pacientes con una función renal normal y sin otros factores de complicación, raramente se presenta neutropenia. La neutropenia y la agranulocitosis son reversibles después de suspender la administración del inhibidor de la ECA. El lisinopril debe emplearse con extrema precaución en caso de enfermedad vascular del colágeno, tratamiento inmunosupresor, tratamiento con alopurinol o procainamida o una combinación de estos factores de complicación, especialmente en caso de insuficiencia renal preexistente. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves que, en algunos casos, no respondieron a un tratamiento antibiótico intensivo. Si se emplea el lisinopril en tales pacientes, se recomienda vigilar periódicamente los recuentos de leucocitos y dar instrucciones a los pacientes para que señalen cualquier signo de infección.

Raza

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina provocan edema angioneurótico con mayor frecuencia en los pacientes de raza negra que en los pacientes de otras razas.

Como otros inhibidores de la ECA, el lisinopril puede ser menos eficaz para reducir la presión arterial en los pacientes de raza negra que en los de otras razas, quizás por la mayor prevalencia de sujetos con bajos niveles de renina en la población hipertensa de raza negra

Tos

Se ha señalado tos con el uso de inhibidores de la ECA. Normalmente se trata de una tos seca y persistente que desaparece después de la suspensión del tratamiento. La tos inducida por los inhibidores de la ECA debe formar parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Litio

Generalmente no se recomienda combinar el litio con inhibidores de la ECA.

Pruebas antidopaje

La hidroclorotiazida contenida en este medicamento puede producir un resultado analítico positivo en las pruebas antidopaje.

Embarazo

No debe iniciarse un tratamiento con inhibidores de la ECA durante el embarazo. Salvo si se considera fundamental continuar un tratamiento de este tipo, las pacientes que prevén embarazarse deben cambiar a antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad confirmado durante el embarazo. Si se detecta un embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe suspenderse inmediatamente y empezar un tratamiento alternativo, cuando sea adecuado.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRRAA) con medicamentos que contienen aliskiren.

El bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona al combinar lisinopriol con aliskiren no está recomendado porque existe un alto riesgo de hipotensión, hipercalemia y cambios en la función renal (véase Interacciones)

Efectos indeseables:

Se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con lisinopril y/o hidroclorotiazida, con las siguientes frecuencias: muy frecuentes ($\geq 10\%$), frecuentes ($\geq 1\%$, $<10\%$), poco frecuentes ($\geq 0.1\%$, $<1\%$), raras ($\geq 0.01\%$, $<0.1\%$), muy raras ($<0.01\%$) y de frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas más frecuentes consisten en tos, mareo, hipotensión y cefalea, que pueden afectar entre el 1% y el 10% de los pacientes tratados. En los estudios clínicos, las reacciones fueron generalmente leves y pasajeras y en la mayoría de los casos no fue necesario suspender el tratamiento.

Lisinopril:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:	
Raros	Disminuciones de la hemoglobina,

Muy raros	disminuciones del hematocrito. Depresión medular ósea, anemia, trombocitopenia, leucocitopenia, neutropenia, agranulocitosis, anemia hemolítica, linfadenopatía, enfermedad autoinmune.
Trastornos endocrinos	
Raros	Secreción inadecuada de hormona antidiurética.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy raros	Hipoglucemia.
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes	Alteraciones del humor, síntomas depresivos.
Raros	Confusión mental.
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareos, cefalea, síncope.
Poco frecuentes	Parestesia, vértigo, disgeusia, trastornos del sueño, alucinaciones.
Raros	Trastornos olfativos.
Trastornos cardiacos	
Poco frecuentes	Infarto de miocardio o accidente vascular cerebral, posiblemente secundarios a hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo, palpitaciones, taquicardia.
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Efectos ortostáticos (incluida hipotensión).
Poco frecuentes	Fenómeno de Raynaud.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Frecuentes	Tos
Poco frecuentes	Rinitis.
Muy raros	Broncoespasmo, sinusitis, alveolitis / neumonía eosinofílica alérgicas.
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Diarrea, vómito.
Poco frecuentes	Nausea, dolor abdominal e indigestión.
Raros	Xerostomía.
Muy raros	Pancreatitis, edema angioneurótico intestinal.

Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes	Elevación de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina.
Muy raros	Hepatitis (hepatocelular o colestásica), ictericia e insuficiencia hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Exantema, prurito.
Raros	Hipersensibilidad / edema angioneurótico: edema angioneurótico de cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe, urticaria, alopecia, psoriasis.
Muy raros	Diaforesis, pénfigo, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pseudolinfoma cutáneo**.
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Disfunción renal.
Raros	Uremia, insuficiencia renal aguda.
Muy raros	Oliguria / anuria.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes	Impotencia.
Raros	Ginecomastia.
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	
Poco frecuentes	Astenia, cansancio.
Exploraciones complementarias	
Poco frecuentes	Elevaciones de la urea sanguínea, elevaciones de la creatinina sérica, hiperpotasemia.
Raros	Hiponatremia.

* Se han notificado casos muy raros de desarrollo de hepatitis que progresa a insuficiencia hepática en algunos pacientes. Los pacientes tratados con lisinopril/hidroclorotiazida que presentan ictericia o una elevación pronunciada de las enzimas hepáticas deben suspender el tratamiento con lisinopril/hidroclorotiazida y ser objeto de una supervisión médica adecuada.

** Se ha señalado un complejo que puede incluir uno o varios de los siguientes síntomas: fiebre, vasculitis, mialgia, artralgia / artritis, anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, aumento de la velocidad de sedimentación eritrocitaria (VSE), eosinofilia y leucocitosis. Pueden presentarse exantema, fotosensibilidad u otras manifestaciones dermatológicas.

Hidroclorotiazida (frecuencia desconocida):

Infecciones e infestaciones	Sialadenitis.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucocitopenia, neutropenia / agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, depresión medular.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia, hiperglucemia, glucosuria, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico (incluidas hiponatremia e hipopotasemia), elevaciones del colesterol y los triglicéridos, gota.
Trastornos psiquiátricos	Agitación, depresión, trastornos del sueño.
Trastornos del sistema nervioso	Pérdida del apetito, parestesia, aturdimiento.
Trastornos oculares	Xantopsia, vista borrosa transitoria, miopía aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado.
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo.
Trastornos cardiacos	Hipotensión ortostática.
Trastornos vasculares	Vasculitis necrosante (vasculitis, vasculitis cutánea).
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea (incluidos neumonitis y edema pulmonar).
Trastornos gastrointestinales	Irritación gástrica, diarrea, estreñimiento, pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares	Ictericia (ictericia colestásica intrahepática).
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones de fotosensibilidad, exantema, reacciones cutáneas de tipo lupus eritematoso, reactivación de lupus eritematoso cutáneo, urticaria, reacciones anafilácticas, necrólisis epidérmica tóxica.
Trastornos osteomusculares, del tejido conjuntivo y óseos	Espasmo muscular, debilidad muscular.
Trastornos renal y urinarios	Disfunción renal, nefritis intersticial.
Trastornos generales	Fiebre, debilidad.

Informe de sospecha de reacciones adversas

El informe de sospecha de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. El mismo permite una monitorización continua del equilibrio entre los beneficios y los riesgos del medicamento. Se solicita a los Profesionales de la Salud informar cualquier sospecha de reacciones adversas.

Posología y método de administración:

Hipertensión idiopática

La dosis usual es de una tableta una vez al día. Como todos los medicamentos que se administran una vez al día, Zestoretic debe tomarse cada día aproximadamente a la misma hora.

En general, si esta dosis no permite alcanzar el efecto terapéutico deseado en un plazo de 2 a 4 semanas, puede aumentarse a dos tabletas una vez al día.

Insuficiencia renal

Los diuréticos tiazídicos pueden ser inadecuados en los pacientes con disfunción renal y son ineficaces cuando la depuración de creatinina es ≤ 30 ml/min (es decir, en caso de insuficiencia renal moderada o grave).

Zestoretic no debe usarse como tratamiento inicial en los pacientes con insuficiencia renal.

Zestoretic puede usarse en los pacientes con una depuración de creatinina entre 30 y 80 ml/min, pero únicamente después de un ajuste progresivo de las dosis de los componentes individuales. En la insuficiencia renal leve, la dosis inicial recomendada del lisinopril en monoterapia es de 5 a 10 mg.

Tratamiento diurético previo

Puede ocurrir hipotensión sintomática después de la dosis inicial de Zestoretic, sobre todo en los pacientes con hipovolemia o hiponatremia debida a un tratamiento previo con diuréticos. El diurético debe suspenderse de 2 a 3 días antes de empezar el tratamiento con Zestoretic y, si esto es imposible, el tratamiento debe empezar con una dosis de 5 mg de lisinopril solo. No se han demostrado la inocuidad y la eficacia en niños.

Uso en pacientes de edad avanzada

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

Según los estudios clínicos sobre la administración concomitante de lisinopril e hidroclorotiazida, su eficacia y tolerabilidad fueron similares en pacientes hipertensos de edad avanzada y en pacientes más jóvenes.

Las dosis diarias de lisinopril de 20 a 80 mg fueron igualmente eficaces en pacientes hipertensos de edad avanzada (65 años o más) y pacientes más jóvenes. En los pacientes hipertensos de edad avanzada, la monoterapia con el lisinopril fue tan eficaz para reducir la presión arterial diastólica como la monoterapia con la hidroclorotiazida o el atenolol. Según los estudios clínicos, la edad no influye en la tolerabilidad del lisinopril.

Uso pediátrico

No se han demostrado la inocuidad y la eficacia en niños.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Litio

Se han notificado elevaciones reversibles del litio sérico así como toxicidad durante la coadministración de litio con inhibidores de la ECA. Los diuréticos y los inhibidores de la

ECA reducen la depuración renal de litio y plantean un riesgo elevado de toxicidad por litio. Por lo tanto, no se recomienda combinar el lisinopril y la hidroclorotiazida con litio, pero si esta combinación es necesaria, deberán vigilarse cuidadosamente las concentraciones séricas de litio.

Suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sustitutos de sal a base de potasio

Normalmente, el efecto ahorrador de potasio del lisinopril atenúa la pérdida de potasio causada por los diuréticos tiazídicos. El uso de suplementos de potasio, ahorradores de potasio o sustitutos de sal a base de potasio, sobre todo en pacientes con disfunción renal, puede provocar un aumento importante del potasio sérico, sobre todo en los pacientes diabéticos o con disfunción renal. Si se considera adecuada la coadministración de la combinación de lisinopril e hidroclorotiazida con alguno de los productos anteriores, deben usarse con precaución vigilando regularmente el potasio sérico (véase la sección 4.4).

Medicamentos que provocan taquicardia ventricular en entorchado (“torsades de pointes”)

Ante el riesgo de hipopotasemia, debe usarse con precaución la coadministración de hidroclorotiazida y medicamentos que provocan taquicardia ventricular en entorchado (“torsades de pointes”) (p.ej. algunos antiarrítmicos, algunos antipsicóticos y otros medicamentos que se sabe que pueden provocar taquicardia ventricular en entorchado).

Antidepresores tricíclicos / Antipsicóticos / Anestésicos

La coadministración de algunos anestésicos, antidepresores tricíclicos y antipsicóticos con inhibidores de la ECA puede provocar una mayor reducción de la presión arterial.

Antiinflamatorios no esteroides (AINE) / Antirreumáticos

La administración crónica de AINE (inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico ≥ 3 g al día y AINE no selectivos) puede reducir el efecto antihipertensivo y diurético de los inhibidores de la ECA y de los diuréticos tiazídicos. Los AINE y los inhibidores de la ECA ejercen un efecto hiperpotasémico aditivo y muchos provocan un deterioro de la función renal. Este efecto suele ser reversible. Raramente puede presentarse insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con una función renal comprometida tales como ancianos o pacientes deshidratados.

Oro

Se han notificado reacciones nitritoides (síntomas de vasodilatación que incluyen sofocos, náuseas, mareos e hipotensión y que pueden llegar a ser muy graves) tras la administración de oro inyectable (por ejemplo, aurotiomalato sódico), y estas reacciones han sido más frecuentes en pacientes tratados con inhibidores de la ECA.

Simpaticomiméticos

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

Otros antihipertensivos

Cuando lisinopril e hidroclorotiazida es combinado con otros agentes antihipertensivos (por ej., trinitrato de glicerilo, otros nitratos, u vasodilatadores), se pueden presentar descensos adicionales en la presión arterial.

La combinación de lisinopril con medicamentos que contiene aliskiren debe evitarse (véase Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales de uso).

Antidiabéticos

Los estudios epidemiológicos han sugerido que la coadministración de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos (insulinas, hipoglucemiantes orales) puede potenciar el efecto hipoglucemiante y aumentar el riesgo de hipoglucemia. Este fenómeno parece más probable durante las primeras semanas del tratamiento combinado y en los pacientes con disfunción renal.

Anfotericina B (vía parenteral), carbenoxolona, corticoesteroides, corticotropina (ACTH) o laxantes estimulantes

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

Sales cálcicas

Cuando se coadministran con diuréticos tiazídicos, las concentraciones séricas de calcio sérico pueden aumentar debido a la disminución de la excreción.

Glucósidos cardiacos

Existe un mayor riesgo de intoxicación por digitálicos asociada con la hipopotasemia provocada por las tiazidas.

Colestiramina y colestipol

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

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

La hidroclorotiazida puede potenciar el efecto de estos medicamentos.

Trimetoprima

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

Sotalol

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

Alopurinol

La administración concomitante de inhibidores de la ECA y de alopurinol aumenta el riesgo de lesiones renales y puede aumentar el riesgo de leucocitopenia.

Ciclosporina

La coadministración de inhibidores de la ECA y ciclosporina aumenta el riesgo de lesiones renales y de hiperpotasemia.

Lovastatina

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

Citostáticos, inmunosupresores, procainamida

La coadministración de inhibidores de la ECA con estos medicamentos puede aumentar el riesgo de leucocitopenia.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

No se recomienda el uso de inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo. Los inhibidores de la ECA están contraindicados durante el segundo y tercer trimestre de embarazo.

No han sido concluyentes los datos epidemiológicos sobre el riesgo de efectos teratógenos tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo; sin embargo, no puede descartarse un pequeño aumento del riesgo. Salvo si se considera fundamental continuar el tratamiento con un inhibidor de la ECA, las pacientes que prevén embarazarse deben cambiar a antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad confirmado durante el embarazo. Si se detecta un embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe suspenderse inmediatamente y empezar un tratamiento alternativo, cuando sea adecuado.

Se sabe que la exposición prolongada a un inhibidor de la ECA durante el segundo y tercer trimestres del embarazo provoca fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia). (Véase también la sección "Datos de toxicidad preclínica"). En caso de exposición a inhibidores de la ECA desde el segundo trimestre del embarazo en adelante, se recomienda efectuar ecografías de la función renal y del cráneo. Los bebés de mujeres que han tomado inhibidores de la ECA deben ser objeto de una estricta observación para detectar una posible hipotensión.

Hidroclorotiazida:

Se dispone de escasa experiencia sobre la utilización de la hidroclorotiazida durante el embarazo, en particular durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes.

La hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria. Basándose en el modo de acción farmacológico de la hidroclorotiazida, su utilización durante el segundo y tercer trimestres del embarazo puede comprometer la perfusión fetoplacentaria y causar efectos fetales y neonatales como ictericia, trastornos del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.

La hidroclorotiazida no debe usarse para el tratamiento de edemas gestacionales, hipertensión gestacional o preeclampsia porque se asocia con un riesgo de disminución del volumen plasmático y de hipoperfusión placentaria, sin ejercer un efecto favorable en la evolución de la enfermedad.

La hidroclorotiazida no debe utilizarse para el tratamiento de la hipertensión en mujeres embarazadas, salvo en raras ocasiones en las que no puede emplearse ningún otro tratamiento.

Lactancia

No se recomienda el uso de la combinación de lisinopril e hidroclorotiazida durante la lactancia dado que se carece de información al respecto; son preferibles tratamientos alternativos que tengan un perfil de seguridad confirmado durante la lactancia, en particular si se trata de un recién nacido o un prematuro.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Como otros antihipertensivos, la combinación de lisinopril e hidroclorotiazida puede tener un efecto leve a moderado en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Esto ocurre sobre

todo al principio del tratamiento, al modificar la dosis o al combinar el medicamento con alcohol, aunque estos efectos dependen de la predisposición de cada individuo. (Se debe tener en cuenta que al conducir o utilizar máquinas pueden presentarse mareo o cansancio).

Sobredosis:

Sólo existen datos limitados sobre casos de sobredosis en seres humanos. Los síntomas de sobredosis de inhibidores de la ECA pueden abarcar hipotensión, choque circulatorio, trastornos electrolíticos, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareo, ansiedad y tos.

El tratamiento recomendado para una sobredosis consiste en la infusión intravenosa de solución fisiológica normal. En caso de hipotensión, el paciente debe colocarse en decúbito supino. También puede considerarse un tratamiento con angiotensina II (por infusión) y/o catecolaminas (por vía intravenosa), si están disponibles. En caso de ingesta reciente, tomar medidas para favorecer la eliminación del lisinopril (por ejemplo, emesis, lavado gástrico, administración de absorbentes y sulfato de sodio). El lisinopril puede eliminarse de la circulación general por hemodiálisis. La colocación de un marcapasos está indicada en caso de bradicardia refractaria al tratamiento. Es preciso vigilar frecuentemente los signos vitales y las concentraciones séricas de electrolitos y de creatinina.

Los demás síntomas de una sobredosis de hidroclorotiazida son: diuresis excesiva, nivel de conciencia disminuido (incluido coma), convulsiones, paresia, arritmias cardíacas e insuficiencia renal.

La bradicardia o las reacciones vagales importantes deben tratarse con atropina.

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

Propiedades farmacodinámicas:

Zestoretic es una asociación farmacológica de dosis fijas que contiene lisinopril, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), e hidroclorotiazida, un diurético tiazídico. Los dos componentes tienen modos de acción complementarios y ejercen un efecto antihipertensivo aditivo.

Lisinopril

Mecanismo de acción

El lisinopril es un inhibidor de la peptidildipeptidasa. Inhibe la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) que cataliza la conversión de la angiotensina I en el péptido vasoconstrictor, angiotensina II. La angiotensina II también estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal. La inhibición de la ECA conduce a una disminución de las concentraciones de angiotensina II, lo que resulta en una menor actividad vasopresora y una reducción de la secreción de aldosterona. Esta última reducción puede conducir a un aumento de la concentración sérica de potasio.

Efectos farmacodinámicos

Se considera que el mecanismo principal por el que el lisinopril reduce la presión arterial es la supresión del sistema de renina-angiotensina-aldosterona; sin embargo, también ejerce efectos antihipertensivos en pacientes hipertensos con bajos niveles de renina. La ECA es idéntica a la cininasa II, una enzima que descompone la bradicinina. Falta determinar si el aumento de las concentraciones de bradicinina, un potente péptido vasodilatador, tiene algún papel en los efectos terapéuticos del lisinopril.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida es un diurético y un antihipertensivo; afecta el mecanismo tubular renal distal de reabsorción de electrolitos y aumenta la excreción de sodio y cloruro en grados aproximadamente equivalentes. La natriuresis puede acompañarse de una cierta pérdida de potasio y bicarbonato. Se desconoce el mecanismo del efecto antihipertensivo de las tiazidas, las cuales normalmente no afectan la presión arterial normal.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

La coadministración del lisinopril y la hidroclorotiazida no afecta (o sólo muy poco) la biodisponibilidad de los dos fármacos. La tableta que contiene la asociación es bioequivalente a la administración concomitante de los dos compuestos por separado.

Lisinopril

Absorción

Después de la administración oral del lisinopril, las concentraciones séricas máximas se alcanzan en un plazo de aproximadamente 7 horas, aunque en pacientes con un infarto de miocardio agudo se observó una tendencia a una ligera prolongación del tiempo necesario para alcanzar las concentraciones séricas máximas. Según la recuperación urinaria, la absorción media del lisinopril es de un 25%, con una variabilidad entre pacientes del 6 al 60% con las dosis examinadas (5-80 mg). La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente un 16% menor en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

La presencia de alimentos no afecta la absorción del lisinopril.

Distribución

El lisinopril no parece unirse a otras proteínas séricas aparte de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) circulante.

Los estudios en ratas indican que el lisinopril atraviesa muy poco la barrera hematoencefálica.

Eliminación

El lisinopril no se metaboliza y el fármaco absorbido se excreta totalmente en forma intacta en la orina.

Con la administración repetida, el lisinopril tiene una vida media de acumulación efectiva de 12.6 horas. La depuración del lisinopril en sujetos sanos es de aproximadamente 50 ml/minuto. La disminución de las concentraciones séricas pasa por una fase terminal prolongada que no contribuye a la acumulación del medicamento. Esta fase terminal representa probablemente la unión saturable a la ECA y no es proporcional a la dosis.

Disfunción hepática

La disfunción hepática en pacientes cirróticos produjo una reducción de la absorción del lisinopril (alrededor del 30% según la recuperación urinaria), pero un aumento de la exposición (aproximadamente un 50%) con respecto a sujetos sanos debido a la disminución de la depuración.

Disfunción renal

En caso de disfunción renal disminuye la eliminación del lisinopril que se excreta por vía renal, pero esta disminución sólo cobra importancia clínica cuando la velocidad de filtración glomerular es inferior a 30 ml/minuto.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos del lisinopril tras la administración de una dosis repetida de 5 mg, en función del grado de disfunción renal de los pacientes

Función renal (depuración de	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (horas)	ABC (0-24 horas)	t_{1/2} (horas)
-------------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	-------------------------	--------------------------------

creatinina)	n			(ng/h/ml)	
> 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	2228 ± 938	19.5 ± 5.2

Con una depuración de creatinina de 30 a 80 ml/minuto, la media del área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (ABC) aumentó sólo un 13%, mientras que se observó un aumento de 4-5 veces del ABC media con una depuración de creatinina de 5 a 30 ml/minuto.

El lisinopril puede eliminarse por diálisis. Durante 4 horas de hemodiálisis, las concentraciones plasmáticas de lisinopril disminuyeron un 60% en promedio, con una depuración dialítica de 40 a 55 ml/minuto.

Insuficiencia cardiaca

Los pacientes con insuficiencia cardiaca presentan una mayor exposición al lisinopril que los sujetos sanos (aumento medio del ABC del 125%), pero basándose en la recuperación urinaria de lisinopril, la absorción disminuye aproximadamente un 16% frente a sujetos sanos.

Ancianos

Los ancianos presentan mayores concentraciones sanguíneas y valores más elevados del área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo que los sujetos jóvenes (aumento de aproximadamente un 60%).

Hidroclorotiazida

Al seguir las concentraciones plasmáticas por un periodo de al menos 24 horas, se ha observado que la vida media plasmática varía entre 5.6 y 14.8 horas.

Al menos el 61% de la dosis se elimina en forma intacta en un plazo de 24 horas. Después de la administración oral, la diuresis de la hidroclorotiazida empieza en un plazo de 2 horas, alcanza su máximo en aproximadamente 4 horas y dura de 6 a 12 horas.

La hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria pero no la barrera hematoencefálica.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No se requieren precauciones especiales.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de Marzo de 2017.