

I. INFORMACIÓN DEL PRODUCTO

NOMBRE	ALISINORM PLUS 20 mg/ 10 mg Tabletas
PRINCIPIO ACTIVO	Lisinopril 20 mg / Amlodipino 10 mg
REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2019M-0019187
EXPEDIENTE	20130178

CÓDIGO CUM		PRESENTACIÓN COMERCIAL
20130178	01	Blister en PVC/PE/PVDC aluminio por 10 tabletas, Caja por 15 tabletas
20130178	02	Blister en PVC/PE/PVDC aluminio por 10 tabletas, caja por 20 tabletas
20130178	03	Blister en PVC/PE/PVDC aluminio por 10 tabletas, caja por 10 tabletas
20130178	04	Blister en PVC/PE/PVDC aluminio por 10 tabletas, caja por 60 tabletas
20130178	05	Blister en PVC/PE/PVDC aluminio por 10 tabletas, caja por 90 tabletas
20130178	06	Blister en PVC/PE/PVDC aluminio por 10 tabletas, caja por 120 tabletas
20130178	07	MUESTRA MÉDICA Blister en PVC/PE/PVDC aluminio por 10 tabletas, caja por 10 tabletas
20130178	08	MUESTRA MÉDICA Blister en PVC/PE/PVDC aluminio por 10 tabletas, caja por 15 tabletas

CONDICIÓN DE VENTA	Con fórmula facultativa
VIDA ÚTIL	Veinticuatro (24) meses a partir de la fecha de fabricación.
ALMACENAMIENTO	Almacenar a temperaturas inferiores a 30°C en su envase y empaque original.

II. INFORMACIÓN DEL FABRICANTE

FABRICANTE	GEDEON RICHTER PLC
DIRECCION	1103 GYOMROI ÚT, BUDAPEST HUNGRIA
TELÉFONO/ WEB	http://www.tecnimede.com

TITULAR DEL REGISTRO Altadis Farmacéutica S.A.S

IMPORTADOR Altadis Farmacéutica S.A.S

III. COMPOSICIÓN

Cada tableta contiene Lisinopril Dihidrato 21,76 mg equivalentes a Lisinopril 20 mg, Besilato de Amlodipino 13,88 mg equivalentes a Amlodipino 10 mg

IV. CLASIFICACIÓN ATC DEL PRODUCTO

ATC	SUSTANCIA QUÍMICA	SISTEMA ORGÁNICO	GRUPO FARMACOLÓGICO	SUBGRUPO FARMACOLÓGICO	SUBGRUPO QUÍMICO
C09AA03	Lisinopril	Sistema Cardiovascular	Agentes que actúan sobre el sistema Renina-Angiotensina	Inhibidores de la ECA	Inhibidores de la ECA

V. RESUMEN FARMACOLÓGICO

FORMA FARMACÉUTICA Tabletas con o sin recubrir que no modifiquen liberación fármaco

VÍA ADMINISTRACIÓN Oral

INDICACIONES Tratamiento de la hipertensión esencial en adultos Alisinorm plus está indicado como tratamiento de sustitución en pacientes adultos con presión sanguínea adecuadamente controlada con lisinopril y amlodipino administrados simultáneamente a su mismo nivel de dosis.

CONTRAINDICACIONES

Relacionado con Lisinopril:
Hipersensibilidad a lisinopril o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE).
Una historia de angioedema asociado a un tratamiento previo con un inhibidor de la ECA.
Angioedema hereditario o idiopático.
Segundo y tercer trimestre del embarazo.
El uso concomitante de Alisinorm plus con productos que contienen aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFD $-60 \text{ mL/min/1,73m}^2$).

Relacionadas con Amlodipino:
Hipersensibilidad a Amlodipino o a cualquier otro derivado de dihidropiridina
Hipotensión.
Shock(incluyendo shock cardiogénico)

La obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (por ejemplo estenosis aórtica de alto grado).
Insuficiencia cardiaca hemodinámicamente inestable después de un infarto agudo de miocardio. relacionado con Alisinorm plus
Todas las contraindicaciones arriba detalladas relacionadas con los monocomponentes individuales también se relacionan con la combinación fija de Alisinorm plus.
Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes.

Relacionadas con lisinopril:

Hipotensión sintomática: La hipotensión sintomática no se observa casi nunca en los pacientes hipertensos sin complicaciones. En los pacientes hipertensos que reciben lisinopril, es más probable que aparezca hipotensión en los que tienen depleción de volumen por p. ej., tratamiento diurético, restricción en la ingesta de sal, diálisis, diarrea o vómitos, o hipertensión severa dependiente de renina. En pacientes con insuficiencia cardiaca con o sin insuficiencia renal asociada se ha observado hipotensión sintomática. Esto es más probable que ocurra en aquellos pacientes con grados más intensos de insuficiencia cardiaca, algo que se ve reflejado por la utilización de dosis altas de diuréticos del asa, hiponatremia o insuficiencia renal funcional. En los pacientes con un riesgo aumentado de hipotensión sintomática, se debe monitorizar cuidadosamente el inicio del tratamiento y el ajuste de la dosis. Hay que tener en cuenta precauciones similares en los pacientes con enfermedad isquémica cardiaca o cerebrovascular en la que una caída excesiva de la presión sanguínea podría dar lugar a un infarto de miocardio o a un accidente cerebrovascular. Si aparece hipotensión, se debe colocar al paciente en posición supina y se le debe administrar si es preciso sueroterapia intravenosa con suero salino fisiológico. Una respuesta de hipotensión transitoria no es una contraindicación para dosis posteriores, que habitualmente pueden administrarse sin dificultad una vez que la presión sanguínea ha aumentado tras la expansión de volumen. En algunos pacientes con insuficiencia cardiaca que tienen una presión sanguínea normal o baja, puede producirse una disminución adicional de la presión sanguínea sistémica con lisinopril. Este efecto es esperable y no suele ser un motivo para suspender el tratamiento. Si la hipotensión se vuelve sintomática, puede ser necesaria una reducción de la dosis o la retirada de lisinopril.

**PRECAUCIONES Y
ADVERTENCIAS**

Hipotensión en infarto agudo de miocardio: El tratamiento con lisinopril no debe iniciarse en pacientes con infarto agudo de miocardio que presenten riesgo de grave deterioro hemodinámico adicional después del tratamiento con un vasodilatador. Estos son los pacientes con una presión sanguínea sistólica de 100 mm Hg o menor o los que están en shock cardiogénico. Durante los tres primeros días después del infarto la dosis deberá reducirse si la presión arterial sistólica es de 120 mm Hg o inferior. Las dosis de mantenimiento deberán reducirse a 5 mg o temporalmente a 2,5 mg si dicha presión arterial sistólica es de 100 mm Hg o menor. Si la hipotensión persiste (presión arterial sistólica menor de 90 mm Hg durante más de 1 hora), se deberá suspender el tratamiento con lisinopril.

Estenosis de la válvula aórtica y mitral/miocardiopatía hipertrófica: Como ocurre con otros inhibidores de la ECA, lisinopril debe administrarse con precaución a pacientes con estenosis de la válvula mitral y obstrucción en el flujo de salida del ventrículo izquierdo como estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica.

Insuficiencia renal: En los casos con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <80 ml/min), la dosis inicial de lisinopril debe ajustarse de acuerdo con el aclaramiento de creatinina del paciente, y posteriormente en función de la respuesta del paciente al tratamiento. La monitorización de rutina del potasio y de la creatinina forma parte de la práctica médica normal en estos pacientes. En los pacientes con insuficiencia cardíaca, la hipotensión tras el inicio del tratamiento con inhibidores de la ECA puede dar lugar a un mayor deterioro de la función renal. En esta situación se han producido casos de fallo renal agudo, habitualmente reversible.

En algunos pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o con estenosis de la arteria de un riñón único que han sido tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, se ha visto que aumenta la urea sanguínea y la creatinina sérica, habitualmente reversibles al suspender el tratamiento. Esto es especialmente probable en pacientes con insuficiencia renal. Si también existe una hipertensión renovascular existe un riesgo aumentado de hipotensión severa y de insuficiencia renal. En estos pacientes, el tratamiento debe iniciarse bajo una supervisión médica estrecha, con dosis bajas y con una escalada de dosis cuidadosa. Debido a que el tratamiento con diuréticos puede ser un factor contribuyente a lo anterior, estos deben ser suspendidos y se debe monitorizar la función renal durante las primeras semanas de la terapia con

lisinopril. Algunos pacientes hipertensos aparentemente sin una enfermedad vascular renal preexistente han desarrollado aumentos en la urea sanguínea y la creatinina sérica, habitualmente pequeños y transitorios, especialmente cuando se ha administrado lisinopril con un diurético. Esto es más probable que ocurra en pacientes con una insuficiencia renal preexistente. Puede ser necesario reducir la dosis y/o suspender el diurético y/o lisinopril. En el infarto agudo de miocardio, el tratamiento con lisinopril no debe iniciarse en pacientes con evidencia de disfunción renal, definida como una concentración de creatinina sérica por encima de los 177 micromol/l y/o una proteinuria por encima de 500 mg/24 horas. Si aparece disfunción renal durante el tratamiento con lisinopril (una concentración de creatinina sérica por encima de los 265 micromol/l que doble el valor previo al tratamiento) el médico debe plantearse la retirada de lisinopril.

Hipersensibilidad/angioedema: En pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, entre los que se encuentra lisinopril, se ha informado raramente de angioedema de cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe. Esto puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. En casos así, lisinopril debe suspenderse inmediatamente y se debe instaurar un tratamiento y una monitorización adecuados para asegurar la completa resolución de los síntomas antes de dar el alta a los pacientes. Incluso en aquellos casos en los que sólo se produzca la hinchazón de la lengua, sin dificultad respiratoria, puede que los pacientes precisen una observación prolongada ya que el tratamiento con antihistamínicos y corticoides puede no ser suficiente. Muy raramente se ha informado de fallecimiento por angioedema asociado con edema laríngeo o edema de la lengua. Los pacientes con afectación de lengua, glotis o laringe es probable que sufran una obstrucción de la vía aérea, especialmente los que tienen antecedentes de cirugía de la vía aérea. En casos así se debe administrar inmediatamente tratamiento de emergencia. Éste puede incluir la administración de adrenalina y/o la conservación de una vía aérea permeable. El paciente debe estar bajo supervisión médica estrecha hasta que se produzca una resolución completa y mantenida de los síntomas. Los inhibidores de la ECA producen una tasa más elevada de angioedema en los pacientes de raza negra que en los que no lo son. Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con el tratamiento con inhibidores de la ECA pueden tener un riesgo aumentado de angioedema mientras toman un inhibidor de la ECA.

Uso concomitante de inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimús, everolimús, temsirolimus)

Los pacientes que toman tratamiento concomitante con inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimús, everolimús, temsirolimus) pueden tener un mayor riesgo de angioedema (p. ej., hinchazón de las vías aéreas o la lengua, con o sin deterioro respiratorio)

Reacciones anafilactoides en pacientes en hemodiálisis: Se ha informado de reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo (p. ej., AN 69) y tratados de forma concomitante con un inhibidor de la ECA. En estos pacientes, se recomienda utilizar un tipo diferente de membrana de diálisis o una clase diferente de agente antihipertensivo.

Reacciones anafilactoides durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL): Raramente, los pacientes que reciben inhibidores de la ECA durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con dextrano sulfato han experimentado reacciones anafilactoides que han puesto en peligro su vida. Estas reacciones se evitaron aplazando temporalmente el tratamiento con el inhibidor de la ECA antes de cada aféresis.

Desensibilización: Pacientes que reciben inhibidores de la ECA durante el tratamiento de desensibilización (p. ej., con veneno de himenópteros) han experimentado reacciones anafilactoides. En estos mismos pacientes, estas reacciones se han evitado al retirar temporalmente el tratamiento con el inhibidor de la ECA, pero han vuelto a reaparecer al administrar de forma inadvertida el medicamento.

Fallo hepático: Muy raramente se han asociado los inhibidores de la ECA con un síndrome que se inicia con ictericia colestática y progresa a necrosis fulminante y (a veces) al fallecimiento. El mecanismo de este síndrome no se conoce. Los pacientes que reciben lisinopril y desarrollan ictericia o elevaciones importantes de las enzimas hepáticas deben suspender lisinopril y recibir un seguimiento médico adecuado.

Neutropenia / agranulocitosis: Se han producido casos de neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en los pacientes que recibían inhibidores de la ECA. En los pacientes con una función renal normal, sin otras complicaciones, rara vez aparece neutropenia. La neutropenia y la agranulocitosis son reversibles después de la retirada del inhibidor de la ECA.

Lisinopril debe utilizarse con una precaución extrema en los pacientes con una enfermedad vascular del colágeno, tratamiento inmunosupresor, tratamiento con alopurinol o procainamida, o una combinación de estos factores,

especialmente si existe previamente un deterioro de la función renal. Algunos de estos pacientes desarrollan infecciones graves, que en algunos casos no responden al tratamiento antibiótico intensivo. Si se utiliza lisinopril en estos pacientes, se recomienda la monitorización periódica del recuento leucocitario y advertir a los pacientes de que deben informar de la presencia de cualquier signo de infección.

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 aliskiren. Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Raza: Los inhibidores de la enzima conversora de angiotensina causan una tasa de angioedema más elevada en los pacientes de raza negra que en los de otras razas.

Como ocurre con otros inhibidores de la ECA, lisinopril puede ser menos efectivo disminuyendo la presión sanguínea en los pacientes de raza negra, posiblemente por una elevada prevalencia de valores bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

Tos: Se ha informado de la aparición de tos con la utilización de inhibidores de la ECA. De modo característico, la tos es no productiva, persistente y desaparece tras la suspensión del tratamiento. La tos inducida por inhibidores de la ECA debe considerarse dentro del diagnóstico diferencial de la tos.

Cirugía/anestesia: En pacientes que sufren una cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión, lisinopril puede bloquear la formación de angiotensina II secundariamente a la liberación compensatoria de renina. Si aparece hipotensión, probablemente como consecuencia de este mecanismo, puede corregirse mediante expansión de volumen.

Hiperpotasemia: Se han observado elevaciones en los niveles de potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA entre los que se encuentra lisinopril. Entre los pacientes en riesgo de desarrollar hiperpotasemia están los que tienen insuficiencia renal, diabetes mellitus, o los que utilizan diuréticos ahorradores de potasio (p. ej. espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio, o sustitutos de la sal que contengan potasio, o aquellos pacientes que toman otros medicamentos asociados con aumentos en los niveles séricos de potasio (p. ej., heparina y cotrimoxazol, llamado también trimetoprima/sulfametoxazol). Si se considera adecuada la utilización concomitante de las sustancias antes mencionadas, se recomienda la monitorización regular de los niveles séricos de potasio

Pacientes diabéticos: En los pacientes diabéticos tratados con agentes antidiabéticos orales o insulina, el control glucémico debe monitorizarse cuidadosamente durante el primer mes de tratamiento con un inhibidor de la ECA

Litio: En general no es recomendable la combinación de litio y lisinopril

Embarazo: Los inhibidores de la ECA no deben emplearse durante el embarazo. A menos que se considere esencial un tratamiento continuado con un inhibidor de la ECA, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben pasarse a tratamientos antihipertensivos alternativos que hayan demostrado un perfil de seguridad que permita utilizarlos en el embarazo. Cuando se diagnostique el embarazo, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con los inhibidores de la ECA y, si procede, se debe iniciar un tratamiento alternativo

Relacionadas con amlodipino: No se ha determinado la seguridad y la eficacia de amlodipino en las crisis hipertensivas.

Insuficiencia cardíaca. Los pacientes con insuficiencia cardíaca deben tratarse con precaución. En un estudio controlado con placebo de larga duración en pacientes con insuficiencia cardíaca severa (Clases III y IV de la NYHA) la incidencia encontrada de edema pulmonar fue más elevada en el grupo tratado con amlodipino que en el que recibió placebo. Los bloqueadores de los canales de calcio, incluido amlodipino, deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros acontecimientos cardiovasculares y de fallecimiento.

Insuficiencia hepática: En los pacientes con deterioro de la función hepática, la semivida de amlodipino está prolongada y los valores de AUC son más elevados no se han establecido

recomendaciones de dosis. Por lo tanto, amlodipino debe introducirse con precaución a la dosis más baja del rango, tanto al iniciar en tratamiento como cuando se aumente la dosis. Puede ser necesario un aumento lento de la dosis y una monitorización cuidadosa en los pacientes con insuficiencia hepática severa.

Edad avanzada: En pacientes de edad avanzada, el incremento de la dosis debe hacerse con cuidado

Insuficiencia renal: Amlodipino puede utilizarse en estos pacientes a las dosis normales. Las variaciones en las concentraciones plasmáticas de amlodipino no se correlacionan con el grado de insuficiencia renal. Amlodipino no es dializable.

La dosis recomendada es de un comprimido al día. La dosis máxima diaria es de un comprimido. En general, los preparados que combinan dosis fijas no son adecuados para el tratamiento inicial. Está indicado únicamente en los pacientes en los que la dosis óptima de mantenimiento de lisinopril y amlodipino se ha alcanzado en los 20 mg y los 10 mg, respectivamente. Si se hace necesario un ajuste de dosis, puede plantearse un ajuste de dosis con los componentes individuales.

Insuficiencia renal: Para encontrar la dosis de inicio y de mantenimiento óptima de los pacientes con insuficiencia renal, a los pacientes se les debe ajustar la dosis individualmente utilizando los componentes individuales lisinopril y amlodipino.

La función renal, el potasio sérico y los niveles de sodio deben monitorizarse durante el tratamiento. En caso de deterioro de la función renal, debe suspenderse la administración y debe sustituirse por sus componentes individuales adecuadamente ajustados. Amlodipino no es dializable.

Insuficiencia hepática: No se han determinado las recomendaciones de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve-moderada; por lo tanto, la selección de la dosis debe hacerse con cuidado y debe iniciarse con la dosis inferior del rango. Para encontrar la dosis óptima de inicio y de mantenimiento en los pacientes con insuficiencia hepática, la dosis debe ajustarse de forma individual utilizando una combinación libre de lisinopril y amlodipino. La farmacocinética de amlodipino no se ha estudiado en la insuficiencia hepática severa. El tratamiento con amlodipino debe iniciarse con la dosis más baja y se debe incrementar lentamente en los pacientes con insuficiencia hepática severa.

Población pediátrica (<18 años): No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 18 años.

POSOLOGÍA

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Pacientes de edad avanzada (> 65 años): Los pacientes de edad avanzada deben tratarse con precaución. En los estudios clínicos, no hubo variaciones relacionadas con la edad en el perfil de eficacia o seguridad de amlodipino o de lisinopril. Para encontrar la dosis óptima de mantenimiento en pacientes de edad avanzada se les debe ajustar la dosis individualmente utilizando la combinación libre de lisinopril y amlodipino.

Interacciones relacionadas con Lisinopril

Agentes antihipertensivos: Cuando se combina lisinopril con otros medicamentos antihipertensivos (por ejemplo trinitrato de glicerilo y otros nitratos, u otros vasodilatadores), pueden darse disminuciones aditivas de la presión arterial. 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

Fármacos que pueden incrementar el riesgo de angioedema: El tratamiento concomitante de los inhibidores del ECA con inhibidores de diana de la rapamicina en las células de mamífero (mTOR) (p. ej. temsirolimus, sirolimus, everolimus) o inhibidores de la endopeptidasa neutra (p. ej. racecadotril) o con un activador tisular del plasminógeno puede incrementar el riesgo de angioedema.

Diuréticos: Cuando se añade un diurético al tratamiento de un paciente que toma lisinopril, el efecto antihipertensivo suele ser acumulativo. Los pacientes que ya reciben diuréticos y especialmente aquellos en los que se instauró recientemente el tratamiento diurético, pueden sufrir ocasionalmente una reducción excesiva de la presión sanguínea cuando se añade lisinopril. La posibilidad de hipotensión sintomática con lisinopril puede minimizarse suspendiendo el diurético antes del inicio del tratamiento con lisinopril.

Suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio y otros fármacos que puedan incrementar los niveles séricos de potasio. Aunque en los ensayos clínicos, el potasio sérico habitualmente se mantuvo dentro de los límites normales, en algunos pacientes se produjo

hiperpotasemia. La utilización de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, o los sustitutos de la sal que contengan potasio y otros fármacos que puedan incrementar los niveles séricos de potasio, especialmente en pacientes con deterioro de la función renal, puede dar lugar a un aumento significativo del potasio sérico. La monitorización de los niveles séricos de potasio deberá realizarse según corresponda. Si lisinopril se administra con un diurético perdedor de potasio, puede mejorar la hipopotasemia inducida por diuréticos.

Litio: Se han registrado aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio y de inhibidores de la ECA. La utilización concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar el riesgo de toxicidad por litio y aumentar la ya de por sí aumentada toxicidad por litio con los inhibidores de la ECA. No se recomienda la utilización de lisinopril con litio, pero si la combinación se considera necesaria, se debe realizar una monitorización cuidadosa de los niveles séricos de litio.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) incluido el ácido acetil salicílico a dosis de ≥ 3 g/día: Cuando se administran los inhibidores de la ECA al mismo tiempo que fármacos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico en regímenes posológicos antiinflamatorios, inhibidores de la COX-2 y AINE no selectivos), puede reducirse el efecto antihipertensivo. El uso concomitante de inhibidores de la ECA y AINE puede aumentar el riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo un posible fallo renal agudo, y un incremento de las concentraciones séricas de potasio, especialmente en pacientes con una función renal comprometida. Estos efectos son normalmente reversibles. La combinación debe ser administrada con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar hidratados de forma adecuada y debe considerarse realizar una monitorización de la función renal tras iniciar el tratamiento concomitante y repetirla periódicamente.

Oro: En pacientes que reciben tratamiento con un inhibidor de la ECA se han registrado más frecuentemente reacciones nitritoides (síntomas de vasodilatación entre los que se encuentran: enrojecimiento, náuseas, mareo e hipotensión que pueden ser muy severos) tras la administración de oro inyectable (por ejemplo, aurotiomalato sódico).

Antidepresivos tricíclicos / antipsicóticos / anestésicos: La administración concomitante de algunos medicamentos anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con

inhibidores de la ECA puede dar lugar a una mayor disminución de la presión sanguínea

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

Antidiabéticos: Estudios epidemiológicos han sugerido que la administración concomitante de medicamentos inhibidores de la ECA y antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales) puede causar un aumento de la glucosa en sangre disminuyendo el riesgo de hipoglucemia. Este fenómeno pareció ser más probable durante las primeras semanas de tratamiento combinado y en pacientes con deterioro de la función renal.

Cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol): Los pacientes que toman cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol) de forma concomitante pueden tener un mayor riesgo de hiperpotasemia

Ácido acetilsalicílico, trombolíticos, betabloqueantes, nitratos: Lisinopril puede utilizarse concomitantemente con ácido acetilsalicílico (a dosis cardiológicas), trombolíticos, betabloqueantes y/o nitratos.

Interacciones relacionadas con amlodipino

Efectos de otros medicamentos sobre amlodipino

Inhibidores de la CYP3A4: La utilización concomitante de amlodipino con inhibidores potentes o moderados de la CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como eritromicina o claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo de la exposición a amlodipino que resulta en un mayor riesgo de hipotensión. La influencia clínica de estas variaciones de la farmacocinética puede ser más pronunciada en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto puede ser necesaria la monitorización clínica y un ajuste de dosis. La claritromicina es un inhibidor de CYP3A4. Existe un mayor riesgo de hipotensión en pacientes que reciben claritromicina junto con amlodipino. Se recomienda supervisar estrechamente a los pacientes cuando se administra amlodipino de forma conjunta con claritromicina.

Inductores de la CYP3A4: Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina e *Hypericum perforatum* [hierba de San Juan]). No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o con zumo de pomelo ya que su biodisponibilidad puede

aumentar en algunos pacientes dando lugar a un aumento de los efectos de descenso de la presión sanguínea.

Dantroleno (intravenoso): En animales, se ha observado fibrilación ventricular y colapso cardiovascular mortales asociados con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda que la coadministración de bloqueadores de los canales de calcio como amlodipino se evite en pacientes susceptibles de padecer hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

Efectos de amlodipino sobre otros medicamentos: Los efectos hipotensores de amlodipino se añaden a los efectos hipotensores de otros medicamentos con propiedades antihipertensivas.

Tacrolimus: Hay un riesgo de aumento de los niveles sanguíneos de tacrolimus cuando se administra conjuntamente con amlodipino, pero el mecanismo farmacocinético de esta interacción se desconoce. Para evitar la toxicidad por tacrolimus, la administración de amlodipino en un paciente tratado con tacrolimus requiere una monitorización de los niveles sanguíneos de tacrolimus y un ajuste de la dosis de tacrolimus cuando sea necesario.

Inhibidores de la diana de la rapamicina en las células de mamífero (mTOR): Los inhibidores de mTOR como sirolimus, temsirolimus, y everolimus son sustratos CYP3A. El amlodipino es un inhibidor débil del CYP3A. Con el uso concomitante de inhibidores de mTOR, amlodipino puede aumentar el riesgo de exposición de los inhibidores mTOR.

Ciclosporina: No se han realizado estudios de interacción con ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos u otras poblaciones excepto en pacientes con trasplante renal, donde se observaron aumentos variables en la concentración de ciclosporina (media 0% - 40%). Se debe tener en cuenta la monitorización de los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante renal en tratamiento con amlodipino, y si es necesario se debe reducir la dosis de ciclosporina

Simvastatina: La coadministración de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento del 77% en la exposición a simvastatina en comparación con simvastatina sola. Debe limitarse la dosis de simvastatina en pacientes tratados con amlodipino a 20 mg al día. En los estudios de interacción clínica, amlodipino no afectó a la farmacocinética de atorvastatina, digoxina o warfarina

**USO EN FERTILIDAD,
EMBARAZO Y LACTANCIA**

Embarazo: No se recomienda la utilización de Lisonorm durante el primer trimestre de embarazo y está contraindicado en el segundo y tercer trimestres de embarazo. No existe experiencia acerca de la utilización de lisinopril y amlodipino en mujeres embarazadas proveniente de estudios clínicos adecuadamente controlados. No obstante, la utilización de ambos principios activos durante el embarazo no está ni recomendada ni contraindicada (para datos específicos de cada sustancia. Cuando se diagnostique un embarazo, se deberá interrumpir inmediatamente el tratamiento con Lisonorm y, si procede, se deberá iniciar un tratamiento alternativo. El tratamiento con Lisonorm no debe iniciarse durante el embarazo. A menos que se considere esencial un tratamiento continuado con Lisonorm, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben pasarse a tratamientos antihipertensivos alternativos que hayan demostrado un perfil de seguridad que permita utilizarlos en el embarazo.

En relación con Lisinopril: Durante el primer trimestre de embarazo no se recomienda la utilización de inhibidores de la ECA. La utilización de inhibidores de la ECA está contraindicada en el segundo y tercer trimestre. La evidencia epidemiológica en relación con el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; no obstante no se puede excluir un pequeño aumento en el riesgo. A menos que el tratamiento con inhibidores de la ECA se considere esencial, en las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas se deberá cambiar por tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad definido y adecuado para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, se deberá interrumpir inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA, y, si procede, se deberá iniciar un tratamiento alternativo. Se sabe que la exposición a un tratamiento con inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestres induce fetotoxicidad (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia). Si la exposición al inhibidor de la ECA se ha producido desde el segundo trimestre del embarazo, se recomienda comprobar la función renal y el cráneo mediante ecografía. En los bebés cuyas madres han tomado inhibidores de la ECA se debe monitorizar cuidadosamente la hipotensión.

En relación con amlodipino: No se ha determinado la seguridad de amlodipino en el embarazo en humanos. En estudios en

animales se observó toxicidad reproductiva a dosis altas. La utilización en el embarazo sólo se recomienda cuando no haya una alternativa más segura y cuando la propia enfermedad suponga un riesgo mayor para la madre y el feto.

Lactancia: No existe información acerca de la utilización de lisinopril durante la lactancia. Amlodipino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con una amplitud intercuartílica del 3 al 7 %, con un máximo del 15 %. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes. Lisonorm no se recomienda y son preferibles tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor definidos durante la lactancia, especialmente si se da lactancia materna a un recién nacido o a un niño pretérmino.

Fertilidad: No existe experiencia proveniente de estudios clínicos adecuadamente controlados acerca del efecto de lisinopril y amlodipino sobre la fertilidad.

En relación con amlodipino: Se han encontrado cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides en algunos pacientes tratados con bloqueadores de los canales de calcio. Los datos clínicos acerca del potencial efecto de amlodipino sobre la fertilidad son insuficientes. En un estudio en ratas, se encontraron efectos adversos sobre la fertilidad masculina

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR O MANIPULAR MAQUINAS

Relacionados con lisinopril: Cuando se conduzcan vehículos o se utilicen máquinas debe tenerse en cuenta que en ocasiones puede aparecer mareo o cansancio.

Relacionados con amlodipino: Amlodipino puede tener una influencia menor o moderada sobre la capacidad de conducir y de utilizar máquinas. Si los pacientes que toman amlodipino sufren mareos, cefalea, cansancio o náuseas puede estar afectada su capacidad de reacción. Se recomienda precaución, especialmente al principio del tratamiento.

Según lo anterior, Alisinorm puede influir sobre la capacidad de conducir y de utilizar máquinas (especialmente durante el periodo inicial del tratamiento).

EFFECTOS SECUNDARIOS Y REACCIONES ADVERSAS

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Raras: Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito. Muy raras: Depresión de la médula ósea, Agranulocitosis, Leucopenia, Neutropenia, Trombocitopenia, Anemia hemolítica, Anemia, Linfadenopatías, Trombocitopenia, Leucocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico: Muy raras: Enfermedad autoinmune, Reacciones alérgicas. Frecuencia no conocida: Reacciones anafilácticas/anafiléctoides.

Trastornos endocrinos: Raras: Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Muy raras: Hipoglucemia, Hiperglucemia

Poco frecuentes: Alteraciones del estado de ánimo, Trastornos del sueño, Alucinaciones, Insomnio, Alteraciones del estado de ánimo (incluida la ansiedad), Depresión. Raras: Confusión mental. Frecuencia no conocida: Síntomas depresivos

Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: Mareo, Cefalea, Somnolencia, Mareo, cefalea (sobre todo al principio del tratamiento). Poco frecuentes: Vértigo, Parestesias, Disgeusia, Temblor, Disgeusia, Síncope, Hipoestusias, Parestesias. Raras: Perturbaciones olfativas. Muy raras: Hipertonía, Neuropatía periférica. Frecuencia no conocida: Síncope, Trastorno extrapiramidal

Trastornos oculares: Frecuentes: Alteraciones visuales (incluida la diplopia)

Trastornos del oído y del laberinto: Poco frecuentes: Tinnitus

Trastornos cardiacos: Frecuentes: Palpitaciones. Poco frecuentes: Infarto de miocardio, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo, taquicardia, palpitaciones, Arritmias (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular, fibrilación auricular). Muy raras: Infarto de miocardio
Trastornos vasculares: Frecuentes: Efectos ortostáticos (incluyendo hipotensión), Enrojecimiento. Poco frecuentes: Accidente cerebrovascular posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo, fenómeno de Raynaud, Hipotensión. Muy raras: Vasculitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: Tos, Disnea. Poco frecuentes: Rinitis, Tos. Muy raras: Broncoespasmo, Alveolitis alérgica/Neumonía eosinofílica, Sinusitis.

Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: Diarrea, vómitos, Dolor abdominal, Náuseas, Dispepsia, Alteración del hábito intestinal (diarrea y estreñimiento). Poco frecuentes: Dolor abdominal, Náuseas, Indigestión, Vómitos, Boca seca. Raras: Boca seca. Muy raras: Pancreatitis, Angioedema intestinal, Pancreatitis, Gastritis, Hiperplasia gingival.

Trastornos hepatobiliares: Muy raras: Hepatitis tanto hepatocelular como colestática, Ictericia y fallo hepático, Hepatitis, Ictericia, Incremento en las enzimas hepáticas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Poco frecuentes: Erupción cutánea, Prurito, Alopecia, Erupción cutánea, Púrpura, Decoloración de la piel, Hiperhidrosis, Prurito, Urticaria. Raras: Psoriasis, Urticaria, Alopecia, Hipersensibilidad/edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe. Muy raras: Necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, Eritema multiforme, Pénfigo, Sudoración, Pseudolinfoma cutáneo, Eritema multiforme, Angioedema, Dermatitis exfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson, Edema de Quincke, Fotosensibilidad

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Frecuentes: Hinchazón en el tobillo, Calambres musculares. Poco frecuentes: Artralgia, Mialgia, Dolor de espalda

Trastornos renales y urinarios: Frecuentes: Disfunción renal. Poco frecuentes: Trastorno de la micción, Nicturia, Aumento de la frecuencia urinaria. Raras: Fracaso renal agudo, Uremia. Muy raras: Oliguria/anuria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Poco frecuentes: Impotencia, Impotencia. Raras: Ginecomastia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Muy Frecuentes: Edema. Frecuentes: Cansancio, Astenia. Poco frecuentes: Cansancio, Astenia, Dolor en el pecho, Dolor, Malestar.

Exploraciones complementarias: Poco frecuentes: Aumento de la urea sanguínea, Aumento de la creatinina sérica, Hiperpotasemia, Aumento de las enzimas hepáticas, Aumento de peso, Disminución de peso. Raras: Aumento de la bilirrubina sérica, Hiponatremia.

SOBREDOSIS

Relacionados con la sobredosis con lisinopril: Existen pocos datos acerca de la sobredosis con lisinopril en humanos. Los síntomas asociados con la sobredosis de inhibidores de la ECA pueden incluir 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 normal. Si aparece hipotensión, se debe colocar al paciente en posición de shock. Si se dispone de él, también puede plantearse la utilización de un tratamiento con infusión de angiotensina II y/o de catecolaminas intravenosas. Si la ingestión es reciente, tome medidas destinadas a eliminar el lisinopril (p. ej., emesis, lavado gástrico, administración de absorbentes y de sulfato de sodio). El lisinopril puede eliminarse de la circulación

**PROPIEDADES
FARMACODINÁMICAS**

general mediante hemodiálisis. El tratamiento con un marcapasos está indicado en la bradicardia resistente al tratamiento. Se deberán monitorizar frecuentemente: signos vitales, electrolitos séricos y concentraciones de creatinina.

Relacionados con la sobredosis con amlodipino: La experiencia de sobredosis intencionadas en humanos es escasa.

Mecanismo de acción: 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. Angiotensina II también estimula la secreción de aldosterona por la corteza adrenal. La inhibición de la ECA origina un descenso de las concentraciones de angiotensina II lo cual conlleva una disminución de la actividad vasopresora y reducción de la secreción de aldosterona. El descenso posterior puede originar un aumento de las concentraciones séricas de potasio.

Efectos farmacodinámicos: Pese a que se piensa que el mecanismo a través del cual lisinopril disminuye la presión sanguínea es principalmente la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona, lisinopril es antihipertensivo incluso en pacientes hipertensos con una baja actividad de la renina. La ECA es idéntica a la quininasa II, una enzima que degrada la bradiquinina. Continua por esclarecerse si el aumento de los niveles de bradiquinina, un potente péptido vasodilatador, juega un papel en el efecto terapéutico de lisinopril.

**PROPIEDADES
FARMACOCINÉTICAS**

Absorción: Tras la administración oral de lisinopril, las concentraciones séricas máximas se presentan en alrededor de 7 horas, aunque hubo una tendencia a un pequeño retraso en la consecución de estas concentraciones séricas máximas en pacientes con infarto agudo de miocardio. Según la recuperación urinaria, la absorción media de lisinopril es del 25% aproximadamente, con una variabilidad inter-paciente del 6-60% en el intervalo de dosis estudiado (5-80 mg). En los pacientes con insuficiencia cardiaca, la biodisponibilidad absoluta se reduce aproximadamente un 16%. La absorción de lisinopril no se altera en presencia de alimentos.

Distribución: Lisinopril no parece unirse a proteínas séricas diferentes de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) circulante. Los estudios en ratas indican que lisinopril apenas atraviesa la barrera hematoencefálica.

Eliminación: Lisinopril no sufre metabolismo, y se excreta por completo sin modificar en la orina. Tras la administración múltiple, lisinopril tiene una semivida de acumulación eficaz de 12,6 horas. El aclaramiento de lisinopril en sujetos 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 principio activo. Esta fase terminal probablemente representa una unión saturable a la ECA y no es proporcional a la dosis.

Lisinopril: Los datos preclínicos no revelan ningún riesgo en especial para los humanos en los estudios convencionales de farmacología general, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, y potencial carcinogénico. Se ha demostrado que los inhibidores de la ECA como grupo producen efectos adversos sobre el desarrollo fetal tardío, que dan lugar a la muerte fetal y a efectos congénitos que afectan especialmente al cráneo. También se ha informado de la aparición de fetotoxicidad, retraso del crecimiento intrauterino y ductus arterioso persistente. Se piensa que estas anomalías del desarrollo se deben en parte a la acción directa de los inhibidores de la ECA sobre el sistema renina-angiotensina fetal y en parte a la isquemia resultante de la hipotensión materna que da lugar a disminuciones en el flujo sanguíneo feto-placentario y en el aporte de oxígeno/nutrientes al feto.

TOXICIDAD

Amlodipino

Toxicología reproductiva: Estudios reproductivos en ratas y ratones han demostrado un retraso en la fecha del parto, una duración prolongada del parto y una disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la máxima recomendada para humanos en términos de mg/kg.

Afectación de la fertilidad: No hubo efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (los machos durante 64 días y las hembras durante 14 días antes del apareamiento) a dosis de hasta 10 mg/kg/día (8 veces* la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg al día en términos de mg/m²). En otro estudio en ratas en que se trató a ratas macho con besilato de amlodipino durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana en cuanto a mg/kg, se encontró una disminución plasmática de la hormona folículo estimulante y de la testosterona, así como disminuciones en la densidad de espermatozoides y en el número de espermátides maduras y de células de Sertoli.

Carcinogénesis, mutagénesis: Las ratas y los ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, a concentraciones calculadas para proporcionar niveles de dosis diarios de 0,5, 1,25, y 2,5 mg/kg/día no presentaron evidencias de carcinogenicidad. La dosis más elevada (para los ratones una dosis similar, y para las ratas el doble* de la dosis clínica máxima recomendada de 10 mg al día en términos de mg/m²) estaba cerca de la dosis máxima tolerada por los ratones, pero no por las ratas. Los estudios de mutagénesis no mostraron efectos relacionados con amlodipino a nivel de genes ni de cromosomas

INCOMPATIBILIDADES

No procede.

ANEXO FOTO PRESENTACIÓN MEDICAMENTO



El fabricante actualizó esta información por última vez el 22 de Septiembre 2020.

El fabricante proporciona de buena fe la información contenida en este documento, considerándola correcta y proveniente de fuentes confiables. No corresponde a una hoja de especificaciones y ninguno sus datos deben ser interpretado como una especificación. El fabricante no puede tomar la responsabilidad de su uso, mal uso, o la precisión de la misma; es responsabilidad del usuario determinar la idoneidad de cualquier material para un propósito específico y de adoptar las precauciones de seguridad que sean necesarias. Por estas razones, el fabricante no asume ninguna responsabilidad y descarta cualquier responsabilidad por pérdida, daño o gasto que surja o esté relacionado de alguna manera con la manipulación, almacenamiento, utilización o eliminación de este producto. Si el producto es usado como un componente de otro producto, esta información de Seguridad no puede ser aplicable. Este documento está destinado sólo como una guía para el manejo apropiado precautorio del producto por una persona adecuadamente capacitada en el uso del mismo. Los individuos que reciban la información deben ejercer su juicio independiente en la determinación de su idoneidad para un propósito particular.

Bibliografía

INVIMA. (s. f.). INVIMA - consulta Registros sanitarios. INVIMA (Instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos). Recuperado 22 de septiembre de 2020, de <https://www.invima.gov.co/>

Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. (s. f.). CIMA. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (CIMA). Recuperado 22 de septiembre de 2020, de <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>