

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lidaltrin-Diu 20 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene:

Quinapril (hidrocloruro), 20 mg

Hidroclorotiazida, 12,5 mg

Excipientes con efecto conocido: Lactosa monohidrato, 77, 196 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Los comprimidos de Lidaltrin-Diu son de color rosa, triangulares, biconvexos y ranurados.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

■ **Hipertensión:** Lidaltrin-Diu está indicado en el tratamiento de la hipertensión en pacientes en que resulte apropiado el tratamiento con la combinación de quinapril y un diurético.

4.2. Posología y forma de administración

- **Pacientes no tratados con un diurético, estén o no siendo tratados con quinapril en monoterapia:** La dosis usual de mantenimiento es de 20/12,5 mg. Han sido tratados pacientes con dosis de Lidaltrin-Diu de hasta 40/25 mg/día.
- **Pacientes tratados con un diurético:** La dosis inicial recomendada de quinapril para minimizar los potenciales efectos de una excesiva reducción de la presión sanguínea es de 5 mg. La dosis debe ser titulada para lograr la reducción deseada de la tensión arterial. Si la titulación lleva a unas dosis similares a la del producto con la combinación, estas dosis pueden ser sustituidas por Lidaltrin-Diu.
- **En insuficiencia renal:** No debe utilizarse Lidaltrin-Diu como terapia inicial en pacientes con fallo renal (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min). En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 30-60 ml/min), iniciar el tratamiento con 5 mg de quinapril y titular la dosis hasta lograr la adecuada.

En los pacientes que necesiten la adición de un diurético, se puede titular la dosis con Lidaltrin-Diu. Puede obtenerse el control de la tensión arterial con las dosis habituales de Lidaltrin-Diu.

4.3. Contraindicaciones

- hipersensibilidad a los principios activos, a otros fármacos derivados de las sulfonamidas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- antecedentes de angioedema con IECAs. Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial
- pacientes con anuria
- segundo y tercer trimestre del embarazo
- El uso concomitante de LIDALTRIN-DIU con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).

Cuando, en pacientes con fallo renal grave (< 30 ml/min), se requiera una terapia concomitante de quinapril con diuréticos, debe preferirse un diurético del asa más que uno tiazídico. Por tanto, en los pacientes con disfunción renal grave, no debe utilizarse Lidaltrin-Diu.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

- Angioedema:
 - Angioedema de cabeza y cuello: Se han descrito casos de angioedema en pacientes tratados con IECAs, y en un 0,1% en pacientes tratados con quinapril. Si durante el curso del tratamiento aparece estridor laríngeo o edema facial, lingual o de glotis, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Lidaltrin-Diu, y debe ser establecido un control adecuado hasta la resolución completa de los síntomas antes de abandonar la observación del paciente. En los casos en los que el edema esté limitado a la cara y labios, este estado se resuelve en general sin tratamiento, no obstante el uso de antihistamínicos puede ser beneficioso para la remisión de la sintomatología. Sin embargo, la aparición de angioedema en la zona laríngea puede ser mortal. Cuando la zona afectada sea potencialmente crítica para el flujo aéreo (lengua, glotis o laringe), se deberá administrar rápidamente el tratamiento adecuado (ej. adrenalina subcutánea al 1:1000 (0,3 a 0,5 ml)).

Se ha comunicado una mayor incidencia de angioedema en los pacientes de raza negra que recibieron tratamiento con un IECA, que en los de otras razas. Debe hacerse notar que en los ensayos clínicos controlados, los inhibidores de la ECA tuvieron menor efecto sobre la tensión sanguínea en los pacientes de raza negra. Se ha calculado la incidencia de angioedema en pacientes de distintas razas en dos grandes estudios clínicos abiertos que evaluaron la eficacia de quinapril en el tratamiento de la hipertensión. En un estudio se evaluaron 1.656 pacientes de raza negra y 10.583 de otras razas, la incidencia de angioedema, independientemente de la asociación con el tratamiento con quinapril fue del 0,3% en pacientes de raza negra y del 0,39% en los de otras razas. En el otro estudio (1.443 de raza negra y 9.300 de otras razas), la incidencia de angioedema fue del 0,55% en los de raza negra y del 0,17% en los de otras razas.

- Angioedema intestinal: Se han descrito casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos no había historial anterior de angioedema facial y los niveles de esterasa C-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó por procedimientos que incluían escáner TC o ultrasonografía abdominal, o durante la intervención quirúrgica, y los síntomas

desaparecieron tras la interrupción del tratamiento con el inhibidor de la ECA. El angioedema intestinal debe incluirse en el diagnóstico diferencial de pacientes tratados con inhibidores de la ECA que presenten dolor abdominal.

En pacientes con historia de angioedema, no relacionado con la terapia con inhibidores de la ECA, el riesgo de angioedema puede aumentar al administrar un IECA.

■ Reacciones anafilácticas:

- Desensibilización: Los pacientes en tratamiento con IECAs presentan reacciones anafilácticas potencialmente fatales durante tratamiento desensibilizador con veneno de himenoptera. En los mismos pacientes, estas reacciones se han evitado cuando los IECAs fueron discontinuados temporalmente, pero reaparecieron tras su readministración accidental.
- Aféresis de LDL: Se han comunicado reacciones anafilactoides en los pacientes sometidos a aféresis de lipoproteínas de baja densidad por absorción con dextran-sulfato, que recibieron tratamiento concomitante con un IECA.
- Hemodiálisis: Evidencias clínicas han demostrado que pacientes hemodializados con membranas de alto flujo (como membranas de poliacrilonitrilo) pueden presentar reacciones anafilácticas asociadas al tratamiento con IECAs. Esta combinación debe ser evitada, ya sea utilizando otros antihipertensivos u otras membranas de hemodiálisis.

■ Hipotensión:

Puede aparecer hipotensión sintomática en los pacientes ya en tratamiento con un diurético después de la introducción de quinapril, o que reciban simultáneamente un diurético y quinapril. En los pacientes tratados con diuréticos, sobre todo en aquellos con restricción salina o sometidos a hemodiálisis, es importante interrumpir el diurético, si es posible, algunos días antes de la introducción de quinapril o, en caso de que esto no sea posible, comenzar con una dosis inicial reducida de quinapril.

Lidaltrin-Diu debe utilizarse con precaución en aquellos pacientes en tratamiento concomitante con otros antihipertensivos. El componente tiazídico de Lidaltrin-Diu puede potenciar la acción de otros antihipertensivos, especialmente de los bloqueantes ganglionares o de los bloqueantes adrenérgicos periféricos. Los efectos antihipertensivos del componente tiazídico pueden también estar potenciados en pacientes postsimpatectomizados.

En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, con o sin insuficiencia renal asociada, el tratamiento de la hipertensión con un IECA puede causar un descenso excesivo de la tensión arterial, que puede asociarse con oliguria, azotemia y, raramente, insuficiencia renal aguda y muerte. El tratamiento con Lidaltrin-Diu debe iniciarse bajo estrecha supervisión médica. Estos pacientes deben ser estrechamente vigilados durante las dos primeras semanas de tratamiento y siempre que se aumente la dosis.

Si se presentara hipotensión sintomática, se colocará al paciente en posición supina, y si es necesario recibirá una infusión salina intravenosa. Una respuesta hipotensora excesiva pero transitoria no es una contraindicación para continuar el tratamiento, pero en este caso se valorará la disminución de la dosis.

■ Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal

aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

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

■ **Neutropenia/agranulocitosis:**

Los IECAs se han asociado raramente con agranulocitosis y depresión de la médula ósea en pacientes con hipertensión no complicada, siendo más frecuente en pacientes con insuficiencia renal, especialmente si se asocia con una colagenosis vascular. Raramente se ha comunicado agranulocitosis en pacientes tratados con quinapril. Tal y como ocurre con otros IECAs, en los pacientes con colagenosis vascular y/o insuficiencia renal se deberá considerar la monitorización periódica de leucocitos plasmáticos.

■ **Función hepática alterada:**

Lidaltrin-Diu debe utilizarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones del balance de líquidos y electrolitos pueden precipitar un coma hepático. Además, puesto que el metabolismo de quinapril a quinaprilato depende normalmente de las esterasas hepáticas, en los pacientes con insuficiencia hepática puede producirse elevación de las concentraciones de quinapril. No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos adecuados en pacientes hipertensos con insuficiencia hepática. Las concentraciones de quinaprilato se encuentran reducidas en los pacientes con cirrosis alcohólica debido a la disminución de la desesterificación de quinapril.

■ **Lupus eritematoso sistémico:**

Se han descrito exacerbaciones o activaciones de lupus eritematoso sistémico causadas por diuréticos tiazídicos.

■ **Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado:**

Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado.

■ **Empleo en pediatría:**

La seguridad y eficacia de Lidaltrin-Diu en niños no ha sido establecida.

■ **Morbilidad y mortalidad fetal/neonatal:**

Ver sección 4.6..

■ **Empleo en geriatría:**

Los pacientes ancianos mostraron un aumento en el área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo (AUC) y en las concentraciones máximas para quinaprilato, en comparación con los valores obtenidos en pacientes más jóvenes. Este hecho parece estar relacionado con una disminución de la función renal, más que con la edad. Del número total de pacientes que

recibieron quinapril/hidroclorotiazida en ensayos clínicos, 236 (15%) fueron de edad ≥ 65 años y 23 (1,5%) de edad ≥ 75 años. No se observaron diferencias globales de eficacia o seguridad entre estos pacientes y los más jóvenes, y otras experiencias clínicas publicadas tampoco han hallado diferencias de respuesta entre pacientes jóvenes y ancianos. De todas formas, no puede descartarse la mayor sensibilidad de algunos individuos ancianos.

■ **Empleo en el embarazo**

No se debe iniciar ningún tratamiento con inhibidores de la ECA durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con el inhibidor de la ECA, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán 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 el inhibidor de la ECA y, si procede, se iniciará tratamiento alternativo (ver secciones 4.3. y 4.4.).

■ **Función renal deteriorada:**

Lidaltrin-Diu debe emplearse con precaución en pacientes con enfermedad renal severa. Las tiazidas pueden precipitar la azotemia en dichos pacientes, y los efectos de la dosificación repetida pueden ser acumulativos.

Algunos pacientes con hipertensión tratados con quinapril sin enfermedad vascular renal aparente preexistente, han presentado aumentos de la urea sanguínea y de la creatinina sérica, normalmente leves y transitorios, especialmente cuando se ha administrado quinapril concomitantemente con un diurético. Esto es más probable que ocurra en pacientes con deterioro preexistente de la función renal. Puede ser preciso reducir la dosis. La evaluación del paciente hipertenso debe incluir siempre la valoración de la función renal (ver sección 4.2.).

En determinados individuos sensibles, como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se pueden producir alteraciones de la función renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca grave cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con los IECA puede asociarse con oliguria y/o azotemia progresiva y, en casos muy raros, con fallo renal agudo y/o muerte.

La vida media del quinaprilato aumenta al disminuir el aclaramiento de creatinina. Los pacientes con aclaramiento de creatinina < 60 ml/min requieren una dosis inicial del fármaco inferior (ver sección 4.2.). La dosis de estos pacientes se debe titular según la respuesta terapéutica. La función renal debe monitorizarse muy frecuentemente, aunque estudios iniciales no indican que el fármaco empeore la función renal.

En estudios clínicos con pacientes hipertensos con estenosis arterial unilateral o bilateral, se han observado aumentos séricos en el nitrógeno ureico y en la creatinina tras el tratamiento con un IECA. Estos aumentos fueron casi siempre reversibles al discontinuar la terapia con el IECA y/o el diurético. En estos pacientes debe monitorizarse la función renal durante las primeras semanas de tratamiento.

■ **Alteraciones de los electrolitos séricos:**

Para detectar posibles alteraciones, deben evaluarse los electrolitos séricos de forma periódica.

Tal y como ocurre con otros IECA, los pacientes que reciben quinapril en monoterapia pueden presentar elevaciones de los niveles séricos de potasio. En ensayos clínicos, se produjo

hiperkalemia (potasio sérico $\geq 5,8$ mmol/l) en aproximadamente el 2% de los pacientes tratados con quinapril. En la mayoría de los casos, las elevaciones del potasio sérico fueron valores aislados que se normalizaron en el transcurso del tratamiento. Menos de un 0,1% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a hiperkalemia. Los factores de riesgo para desarrollar hiperkalemia incluyen insuficiencia renal, diabetes mellitus y el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio y/o sustitutos de la sal que contengan potasio. No se recomienda la adición de un diurético ahorrador de potasio a Lidaltrin-Diu, que ya contiene un diurético.

Por el contrario, el tratamiento con diuréticos tiazídicos se ha asociado a hipokalemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica. Estas alteraciones han producido a veces algunas de las siguientes manifestaciones: sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, desasosiego, dolores o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia, náuseas y vómitos. La hipokalemia también puede sensibilizar o exagerar la respuesta cardíaca a la toxicidad digitálica. El riesgo de hipokalemia es máximo en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes con diuresis aumentada, en aquellos con ingesta insuficiente de electrolitos, y en los que reciben tratamiento concomitante con corticoesteroides o con hormona adrenocorticotropa (ACTH).

Los efectos opuestos de quinapril e hidroclorotiazida sobre el potasio sérico se compensan aproximadamente en muchos pacientes, por lo que no se observa un efecto neto sobre el potasio sérico. En otros pacientes, puede ser dominante un efecto o el contrario. Deben llevarse a cabo determinaciones de electrolitos séricos periódicas para detectar posibles alteraciones electrolíticas.

Los descensos de cloruro secundarios al tratamiento con tiazidas son generalmente leves y sólo requieren tratamiento específico en circunstancias extraordinarias (p.ej. en enfermedad hepática o renal).

La hiponatremia dilucional puede presentarse en pacientes edematosos en tiempo caluroso. El tratamiento adecuado debe ser restricción hídrica más que administración de sal, excepto en los casos raros en que la hiponatremia ponga en peligro la vida. En la depleción salina real, el tratamiento de reemplazo es el de elección.

Las tiazidas disminuyen la excreción de calcio. En algunos pacientes con tratamiento tiazídico prolongado, se han observado cambios en la glándula paratiroides, con hipercalcemia e hipofosfatemia. No se han descrito complicaciones más graves de hiperparatiroidismo, como litiasis renal, reabsorción ósea o úlcera péptica. Debe interrumpirse el tratamiento con tiazidas antes de llevar a cabo pruebas de la función paratiroidea.

Las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio, pudiendo producir hipomagnesemia (ver sección 4.5.).

■ Otras alteraciones metabólicas:

Los diuréticos tiazídicos tienden a reducir la tolerancia a la glucosa y a aumentar los niveles séricos de colesterol, triglicéridos y ácido úrico. Estos efectos son normalmente leves, pero pueden precipitar gota o diabetes en pacientes susceptibles.

■ Hipoglucemia y diabetes:

Los inhibidores de la ECA se han asociado con hipoglucemia en pacientes diabéticos que reciben tratamiento con insulina o hipoglucemiantes orales, puede ser necesario un control más estricto en pacientes diabéticos.

- Tos:
Se ha comunicado la aparición de tos asociada al uso de inhibidores de la ECA, incluyendo quinapril. Típicamente, esta tos es no productiva, persistente y desaparece tras la interrupción del tratamiento. La tos inducida por los inhibidores de la ECA debe considerarse parte del diagnóstico diferencial de la tos.
- Cirugía/anestesia:
Se tendrá precaución cuando se induzca anestesia o se realice cirugía mayor, puesto que los IECA muestran un bloqueo de la formación de la angiotensina II secundaria a la liberación compensatoria de renina, creando una hipotensión que puede ser corregida mediante expansión del volumen plasmático.
- Uso en deportistas:
Se informa a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control de dopaje positivo.
- Cáncer de piel no-melanoma:
Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM (ver también sección 4.8).

- Advertencia sobre excipientes:
Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Tetraciclinas y otros fármacos que interaccionan con el magnesio:
La administración concomitante de tetraciclina con Lidaltrin-Diu reduce la absorción gastrointestinal de tetraciclina en un 28 a 37%. Esto es debido a la presencia de carbonato de magnesio como excipiente en la formulación de Lidaltrin-Diu. Esta interacción se tomará en

cuenta cuando se prescriban conjuntamente Lidaltrin-Diu y tetraciclinas u otros fármacos que interaccionen con el magnesio.

■ Litio:

En general, no debe administrarse conjuntamente con diuréticos, ya que reducen el aclaramiento renal de litio y añaden un riesgo importante de toxicidad por litio. Se han observado incrementos en la litemia y síntomas de intoxicación por litio en pacientes que reciben concomitantemente litio con IECAs debido a la pérdida de sodio que estos agentes producen. Con Lidaltrin-Diu, el riesgo de toxicidad por litio puede estar aumentado. Lidaltrin-Diu debe administrarse con precaución y se recomienda monitorizar frecuentemente los niveles séricos de litio.

■ Otros fármacos:

No se han detectado interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes cuando se administra quinapril concomitantemente con propranolol, hidroclorotiazida, digoxina o cimetidina.

El efecto anticoagulante de una dosis única de warfarina (medida por el tiempo de protrombina) no resultó significativamente alterado por la administración conjunta de quinapril dos veces al día.

Los siguientes fármacos pueden interaccionar con los diuréticos tiazídicos, cuando se administran concomitantemente:

■ Alcohol, barbitúricos y narcóticos:

Pueden potenciar la hipotensión ortostática.

■ Fármacos antidiabéticos:

Hipoglucemiantes orales e insulina pueden requerir un ajuste de la dosis debido a la hidroclorotiazida.

■ Corticoesteroides y ACTH:

Se intensifica la depleción de electrolitos, particularmente la hipokalemia.

■ Aminas presoras (p.ej. norepinefrina):

Posible disminución de la respuesta a las aminas presoras, pero no lo suficiente como para impedir su uso.

■ Relajantes musculares no despolarizantes (p.ej. tubocuranina):

Posible aumento de la respuesta al relajante muscular.

■ Antiinflamatorios no esteroideos:

En algunos pacientes, la administración de un antiinflamatorio no esteroideo puede reducir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos del asa, ahorradores de potasio y tiazídicos. Por ello, cuando se emplean Lidaltrin-Diu y antiinflamatorios no esteroideos conjuntamente, se debe observar estrechamente al paciente para determinar si se obtiene el efecto deseado de Lidaltrin-Diu.

■ Agentes que incrementan el potasio sérico:

Quinapril es un inhibidor del enzima conversor de angiotensina capaz de reducir los niveles de aldosterona, que a su vez, puede ocasionar retención de potasio. Por tanto, el tratamiento concomitante de quinapril y suplementos de potasio o derivados de la sal que contienen potasio, debe realizarse con precaución, monitorizando de forma apropiada los niveles séricos de potasio (ver sección 4.4.). Puesto que Lidaltrin-Diu contiene un diurético, no se recomienda la adición de un diurético ahorrador de potasio.

■ Otros fármacos antihipertensivos:

Tienen un efecto aditivo o se potencian.

■ Medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina

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 aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

■ Resinas intercambiadoras de aniones:

En presencia de resinas intercambiadoras de aniones, como colestiramina y colestipol, la absorción de hidroclorotiazida se ve alterada. Dosis únicas de estas resinas se ligan a la hidroclorotiazida y reducen su absorción en el tracto gastrointestinal hasta un 85 a 43%, respectivamente.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

• Quinapril

| |
|--|
| No se recomienda el uso de los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4.). Está contraindicado el uso de los inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3. y 4.4.) |
|--|

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con el inhibidor de la ECA, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán 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 el inhibidor de la ECA y, si procede, se iniciará tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a los inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3.).

En caso de que exista exposición a los inhibidores de la ECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los lactantes cuyas madres han estado en tratamiento con inhibidores de la ECA deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3. y 4.4.).

- Hidroclorotiazida

La experiencia sobre el uso de la hidroclorotiazida durante el embarazo es limitada, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios con animales no son suficientes. La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Sobre la base del mecanismo de acción farmacológica de la hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre del embarazo puede comprometer la perfusión placentaria del feto y originar efectos fetales y neonatales, como ictericia, alteraciones electrolíticas y trombocitopenia.

La hidroclorotiazida no debe ser utilizada para el tratamiento del edema gestacional, hipertensión gestacional o preeclamsia, debido al riesgo de que disminuya el volumen plasmático y la perfusión placentaria. La hidroclorotiazida tampoco debe utilizarse para el tratamiento de la hipertensión esencial en mujeres embarazadas, excepto en aquellas situaciones en que no sea posible emplear otro tratamiento.

Lactancia

- Quinapril

Los muy limitados datos farmacocinéticos demuestran concentraciones muy bajas en la leche materna (ver sección 5.2.). A pesar de que estas concentraciones parecen ser clínicamente irrelevantes, no se recomienda el uso de Lidaltrin-Diu durante la lactancia en prematuros ni tampoco tras las primeras semanas en recién nacidos, debido al hipotético riesgo de efectos cardiovasculares y renales y a que no se dispone de experiencia clínica suficiente. En el caso de recién nacidos, el uso de Lidaltrin-Diu durante la lactancia deberá valorarse en función de la necesidad del tratamiento para la madre, debiéndose mantener una cuidadosa observación del recién nacido por si aparecen efectos adversos.

- Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida es excretada en la leche materna en pequeñas cantidades. Las tiazidas, a dosis altas, pueden causar diuresis intensiva e inhibir la producción de la leche. No se recomienda el uso de Lidaltrin-Diu durante la lactancia. En el caso de utilizar Lidaltrin-Diu durante este periodo, se deberá usar a la dosis más baja posible.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Toda medicación antihipertensiva puede causar mareos, alteraciones de la visión o hipotensión transitoria. Se deberá prestar especial atención en tareas como conducir, utilizar maquinaria peligrosa, especialmente al inicio del tratamiento.

4.8. Reacciones adversas

La seguridad de Lidaltrin-Diu ha sido evaluada en 1.571 pacientes, en estudios controlados y no controlados. En ensayos clínicos con Lidaltrin-Diu, no se ha observado ningún acontecimiento adverso específico de la combinación. Los acontecimientos adversos que tuvieron lugar se limitaron a los previamente descritos con quinapril o hidroclorotiazida. En ensayos controlados, los

acontecimientos adversos clínicos más frecuentes con la combinación de quinapril e hidroclorotiazida a diferentes dosis fueron: cefalea (6,7%), mareos (4,8%), fatiga (2,9%) y tos (3,2%). Debe destacarse que, de forma característica, la tos es no productiva, persistente y se resuelve tras la discontinuación del tratamiento. Generalmente, los acontecimientos adversos fueron de naturaleza leve y transitoria, y no hubo relación entre efectos indeseables y edad, sexo, raza o duración del tratamiento (ver sección 4.4. la información relativa al angioedema e hipotensión excesiva o síncope). Se precisó discontinuar el tratamiento por efectos indeseables en aproximadamente el 2% de los pacientes, siendo la cefalea (0,5%) el motivo más común, seguida de tos y náuseas y/o vómitos (0,2%).

Los acontecimientos adversos que aparecieron en más de un 1% de los 943 pacientes tratados con quinapril/hidroclorotiazida en ensayos clínicos controlados se muestran en la tabla siguiente:

Porcentaje de pacientes en estudios controlados

| | <u>Quinapril/ Hidroclorotiazida</u> n=943 | <u>Placebo</u> n=100 |
|---|--|-------------------------|
| Dolor de cabeza | 6,7 | 30,0 |
| Mareo | 4,8 | 4,0 |
| Tos | 3,2 | 2,0 |
| Fatiga | 2,9 | 3,0 |
| Mialgia | 2,4 | 5,0 |
| Infección viral | 1,9 | 4,0 |
| Rinitis | 2,0 | 3,0 |
| Náuseas y/o vómitos | 1,8 | 6,0 |
| Dolor abdominal | 1,7 | 4,0 |
| Dolor de espalda | 1,5 | 2,0 |
| Diarrea | 1,4 | 1,0 |
| Infecciones de vías respiratorias altas | 1,3 | 4,0 |
| Insomnio | 1,2 | 2,0 |
| Somnolencia | 1,2 | 0,0 |
| Bronquitis | 1,2 | 1,0 |
| Dispepsia | 1,2 | 2,0 |
| Astenia | 1,1 | 1,0 |
| Faringitis | 1,1 | 2,0 |
| Vasodilatación | 1,0 | 1,0 |
| Vértigo | 1,0 | 2,0 |
| Dolor torácico | 1,0 | 2,0 |

Los siguientes acontecimientos adversos (probablemente, posiblemente, claramente relacionados o con una relación incierta con el tratamiento) se produjeron con una frecuencia entre un 0,5 y un 1% en los pacientes tratados con quinapril más hidroclorotiazida en ensayos clínicos controlados y no controlados. Adicionalmente se incluyen entre los siguientes otros acontecimientos adversos clínicamente significativos menos frecuentes observados en los ensayos clínicos, tras la comercialización (marcados con *) o con hidroclorotiazida:

- Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos):
Frecuencia no conocida: Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Anemia hemolítica*, trombocitopenia*.
- Trastornos del sistema inmunológico: Reacción anafilactoide*.
- Trastornos psiquiátricos: Nerviosismo.
- Trastornos del sistema nervioso: Parestesia.
- Trastornos cardiacos: Palpitaciones, taquicardia.
- Trastornos vasculares: Hipotensión, hipotensión postural*, síncope*.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Disnea, sinusitis, edema pulmonar de origen no cardiogénico.
- Trastornos gastrointestinales: Sequedad de boca o garganta, flatulencia, pancreatitis*.
- Trastornos hepatobiliares: Hepatitis.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia*, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa*, pénfigo*, reacción de fotosensibilidad*, prurito y erupción.
 - Hidroclorotiazida: síndrome de Stevens Johnson.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Artralgia.
- Trastornos oculares:
Frecuencia no conocida: derrame coroideo.
- Trastornos renales y urinarios: Infecciones del tracto urinario.
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Impotencia.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Edema periférico.

Descripción de determinadas reacciones adversas

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

La seguridad de quinapril ha sido valorada en 4.960 sujetos y pacientes y fue bien tolerado. De éstos, 3.203 pacientes, incluyendo 655 pacientes ancianos, participaron en ensayos clínicos controlados. La seguridad de quinapril a largo plazo ha sido valorada en más de 1.400 pacientes

tratados durante 1 año o más.

Hallazgos de laboratorio clínico:

- Electrolitos séricos: (Ver sección 4.4.)
- Creatinina y BUN: En el 3 y el 4%, respectivamente, de los pacientes tratados con quinapril/hidroclorotiazida se observaron incrementos de la concentración sérica de creatinina y BUN (más de 1,25 veces el valor superior considerado normal).
- Acido úrico, glucosa, magnesio, colesterol, triglicéridos, PBI, pruebas de la función paratiroidea y calcio: (Ver sección 4.4.)
- Hematología: (Ver sección 4.4.)

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

No hay datos sobre la sobredosificación en humanos. La DL₅₀ de la combinación quinapril/hidroclorotiazida en ratón y rata es de 1.063/664 a 4.640/2.896 mg/kg. La manifestación clínica más probable será la aparición de síntomas atribuibles a la sobredosificación con quinapril, como hipotensión severa, que deberá tratarse con la correspondiente expansión intravenosa de volumen.

Los signos y síntomas más comunes en la sobredosificación por hidroclorotiazida son los secundarios a la depleción de electrolitos (hipokalemia, hipocloremia, hiponatremia) y deshidratación secundaria a diuresis excesiva. Si se ha administrado también digital, la hipokalemia puede acentuar las arritmias cardíacas.

No hay información específica disponible sobre el tratamiento de la sobredosificación con Lidaltrin-Diu. Quinapril y quinaprilato se eliminan muy poco por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

El tratamiento debe ser sintomático y de soporte, de acuerdo con la práctica médica establecida.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la ECA, combinaciones. Inhibidores de la ECA y diuréticos.

Código ATC: C09B A06

Lidaltrin-Diu es un comprimido con una combinación fija que incluye un inhibidor del enzima conversor de angiotensina, hidrocloreuro de quinapril, y un diurético, hidroclorotiazida.

En los estudios clínicos, la administración concomitante de quinapril e hidroclorotiazida ha producido mayores reducciones de la presión arterial que cada uno de los productos administrados solos. La administración concomitante de quinapril e hidroclorotiazida no modifica las características farmacocinéticas de los dos productos.

Por su efecto diurético, hidroclorotiazida aumenta la actividad de la renina plasmática (ARP) y la secreción de aldosterona y disminuye la kaliemia.

La administración de quinapril inhibe el sistema renina-angiotensina-aldosterona y tiende a reducir la pérdida de potasio inducida por hidroclorotiazida.

Mecanismo de acción

Tras su absorción oral, el quinapril es desesterificado a su principal metabolito, el quinaprilato, que es un inhibidor de la actividad de la ECA (enzima de conversión de la angiotensina I en angiotensina II, compuesto vasoconstrictor). La angiotensina II está implicada en el control y función vascular mediante distintos mecanismos, incluyendo la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal, facilitando de este modo la reabsorción hidrosalina renal. El efecto beneficioso de quinapril en la hipertensión parece ser resultado de la inhibición de la ECA circulante y tisular; disminuyendo de este modo la actividad vasopresora (formación de angiotensina II) y la secreción de aldosterona. La supresión del retrocontrol negativo de la angiotensina II sobre la secreción de renina provoca un aumento de la actividad de la renina plasmática (ARP).

Quinapril inhibe la elevación de la presión arterial inducida por administración intravenosa de angiotensina I, sin modificar el efecto vasopresor de la angiotensina II, de la noradrenalina o de la adrenalina.

En los estudios en animales, quinapril ha ejercido un efecto hipotensor en presencia de un ARP normal. La ECA es idéntica a la kininasa II, y el quinapril podría por tanto interferir en la degradación de bradiquinina, un potente vasodilatador peptídico y modulador de la síntesis de prostaglandina E2. Igualmente quinapril reduce el estímulo de liberación de neurotransmisores simpáticos por angiotensina II. Estas acciones podrían contribuir a la vasodilatación y a la reducción de la masa ventricular izquierda observadas con quinapril en los modelos de hipertensión experimentales.

Durante los estudios en animales, el efecto antihipertensor del quinapril persiste mucho más tiempo que su efecto inhibidor sobre la ECA plasmática. La inhibición de la ECA tisular se correlaciona mejor con la duración de los efectos antihipertensores, que pueden ser debidos a las características de la unión enzimática de quinapril, puesta en evidencia sobre la ECA purificada de origen renal humano.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

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

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

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

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

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

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

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50.000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23 – 1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68 – 4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7 – 2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0 – 4,9) con el uso de dosis altas (~ 25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7 – 10,5) con la dosis acumulada más alta (~ 100.000 mg) (ver también sección 4.4).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La administración concomitante de quinapril e hidroclorotiazida no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de ambos fármacos.

Después de la administración oral, quinapril se absorbe rápidamente, observándose el pico de concentración plasmática de quinapril al cabo de 1 hora. Basándose en la recuperación de quinapril y sus metabolitos en orina, se observa que hasta el 60% de una dosis de quinapril oral se absorbe en el tracto gastrointestinal. La absorción de la hidroclorotiazida es algo más lenta (1 a 2,5 horas) y más completa (50-80%). El 38% del quinapril administrado oralmente se transforma en quinaprilato. Quinapril tiene una vida media aparente de eliminación de alrededor de 1 hora. El pico plasmático de quinaprilato se observa aproximadamente a las 2 horas de la administración oral de quinapril.

El quinaprilato se elimina principalmente por vía renal y tiene una vida media de acumulación efectiva de 3 horas. Aproximadamente el 97% de quinapril o quinaprilato circulante se une a las proteínas plasmáticas. En pacientes con insuficiencia renal, la vida media aparente de eliminación del quinaprilato se incrementa a medida que el aclaramiento de creatinina disminuye. Estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal terminal en tratamiento con hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua, indican que la eliminación por este medio de quinapril o quinaprilato es mínima. La eliminación de quinaprilato también está reducida en pacientes ancianos (mayores de 65 años) y se correlaciona con su nivel de función renal (ver sección 4.2.). Las concentraciones de quinaprilato disminuyen en pacientes con cirrosis alcohólica debido a un déficit en la desesterificación del quinapril. Estudios en ratas indican que quinapril y sus metabolitos no cruzan la barrera hematoencefálica.

La hidroclorotiazida se excreta de forma inalterada por el riñón. Cuando se han determinado las concentraciones plasmáticas un mínimo de 24 horas, se ha observado que la vida media plasmática varía entre 4 y 15 horas. Al menos, un 61% de la dosis oral se elimina inalterada en 24 horas. Cruza la placenta, pero no la barrera hematoencefálica.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis, mutagénesis y fertilidad con la combinación de quinapril e hidroclorotiazida.

El clorhidrato de quinapril no ha mostrado ser carcinogénico en ratones o ratas cuando se les administra dosis de 75 a 100 mg/kg/día (50 a 60 veces la dosis máxima diaria en humanos) durante 104 semanas. Ni quinapril ni quinaprilato fueron mutagénicos en el ensayo bacteriológico de Ames sin y con activación metabólica. Quinapril ha demostrado ser inocuo en estudios de toxicología genética: Mutaciones puntuales en células de mamífero "*in vitro*", intercambios entre cromátidas hermanas en cultivos celulares de mamíferos, tests micronucleares en ratón, aberraciones cromosómicas "*in vitro*" con cultivos celulares V79 de pulmón y estudios citogenéticos "*in vivo*" con médula ósea de rata. No han aparecido efectos adversos sobre la fertilidad o la reproducción en ratas tratadas a dosis de hasta 100 mg/kg/día (60 veces la dosis máxima diaria en humanos). No se han observado efectos fetotóxicos o teratogénicos en ratas a dosis de quinapril de hasta 300 mg/kg/día (180 veces la dosis humana máxima diaria), a pesar de la toxicidad materna que aparece a 150 mg/kg/día. El peso corporal de las camadas de ratas disminuyó cuando las madres eran tratadas al final de la gestación a dosis de 25 mg/kg/día o más. El quinapril no ha demostrado ser teratogénico en el conejo. Sin embargo, como con otros inhibidores de la ECA, se ha observado toxicidad materna y embriotoxicidad en algunos conejos a dosis de hasta 0,5 mg/kg/día y hasta 1 mg/kg/día, respectivamente.

La hidroclorotiazida no fue mutagénica en el ensayo bacteriológico "*in vitro*" de Ames a una concentración máxima de 5 mg/plato, utilizando cepas TA98 y TA100. Las muestras de orina de

pacientes tratados con hidroclorotiazida no tuvieron actividad mutagénica en el test de Ames. La hidroclorotiazida indujo intercambios entre cromátidas hermanas, pero no aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino, con o sin activación metabólica. La hidroclorotiazida indujo mutaciones en células de linfoma de ratón a altas concentraciones. La capacidad de muchos fármacos de inducir no disyunción y entrecruzamiento se midió empleando *Aspergillus nidulans*. Muchos fármacos, incluida la hidroclorotiazida, inducen no disyunción.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato.
Crospovidona.
Carbonato de magnesio pesado (E504).
Estearato de magnesio (E572).
Povidona (E1201).
Hipromelosa (E464).
Hidroxipropilcelulosa (E463).
Macrogol 400.
Óxido de hierro rojo (E172).
Óxido de hierro amarillo (E172).
Dióxido de titanio (E171).
Cera candelilla (E902).

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar protegido de la luz y la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase con blister conteniendo 28 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LACER, S.A.
C/. Sardenya, 350
08025 Barcelona (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Lidaltrin-Diu 20 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película, Nº de Reg. 60.439

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

29 de Noviembre 1994

Última revalidación: 27 de Junio de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2020