

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Perindopril/Indapamida Viso Farmacéutica 2 mg/0,625mg comprimidos EFG
Perindopril/Indapamida Viso Farmacéutica 4 mg/1,25 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Comprimidos de 2 mg/0,625mg

Cada comprimido contiene 2 mg de la sal perindopril tertbutilamina, equivalente a 1,669 mg de perindopril y 0,625 mg de indapamida.

Excipientes con efecto conocido: cada comprimido contiene 58,47 mg de lactosa monohidrato.

Comprimidos de 4 mg/1,25 mg

Cada comprimido contiene 4 mg de la sal perindopril tertbutilamina, equivalente a 3,338 mg de perindopril y 1,25 mg de indapamida.

Excipientes con efecto conocido: cada comprimido contiene 58,47 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

2 mg/0,625 mg: comprimido blanco, con forma de cápsula, grabado con “P” y “I” a ambos lados de la ranura en una cara y con una ranura en la otra.

El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

4 mg/1,25 mg: comprimido blanco, con forma de cápsula, grabado con “PI” en una cara y la otra cara plana.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial en adultos, perindopril/indapamida está indicado en pacientes cuya presión arterial no se controla de forma adecuada únicamente con perindopril.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Un comprimido de Perindopril/Indapamida Viso Farmacéutica 2 mg/0,625 mg al día en una toma única, preferentemente por la mañana y antes del desayuno. Cuando sea posible, se recomienda el ajuste individual de la dosis con los componentes de la asociación.

Perindopril/Indapamida Viso Farmacéutica 4 mg/1,25 mg se debe utilizar cuando la presión sanguínea no pueda controlarse adecuadamente con Perindopril/Indapamida Viso Farmacéutica 2 mg/0,625 mg comprimidos (cuando esté disponible).

Cuando sea clínicamente apropiado se puede considerar el cambio directo de la monoterapia a perindopril/indapamida.

Poblaciones especiales

Edad avanzada (ver sección 4.4.)

El tratamiento debe iniciarse después de tener en cuenta la respuesta de la presión arterial y la función renal.

Insuficiencia renal (ver sección 4.4.)

En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) está contraindicado el tratamiento.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-60 ml/min) se recomienda comenzar el tratamiento con la dosis adecuada de la combinación libre. En pacientes con aclaramiento de creatinina mayor o igual a 60 ml/min no es necesario modificar la dosis. La práctica médica normal incluye el control frecuente de creatinina y potasio.

Insuficiencia hepática (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2)

En caso de insuficiencia hepática grave el tratamiento está contraindicado.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada no es necesario modificar la dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de perindopril /indapamida en la población pediátrica. No hay datos disponibles

Perindopril/indapamida no debe utilizarse en niños y adolescentes.

Forma de administración

Vía oral

4.3. Contraindicaciones

Relacionadas con el perindopril:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA).
- Antecedentes de angioedema (edema de Quincke) relacionados con un tratamiento previo con un inhibidor de la ECA (ver sección 4.4).
- Angioedema idiopático/hereditario.
- Segundo y tercer trimestres de embarazo (ver sección 4.4 y 4.6).
- Uso concomitante de Perindopril/Indapamida Viso Farmacéutica con medicamentos con aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).
- Uso concomitante con la terapia con sacubitrilo/valsartán. Perindopril/Indapamida Viso Farmacéutica no debe iniciarse antes de las 36 horas posteriores a la última dosis de

sacubitril/valsartán (ver también las secciones 4.4 y 4.5).

- Tratamientos extracorpóreos que conducen al contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente (ver sección 4.5)
- Estenosis bilateral significativa de la arteria renal o estenosis de la arteria a un solo riñón funcional (ver sección 4.4).

Relacionadas con la indapamida:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier otra sulfonamida
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min)
- Encefalopatía hepática
- Insuficiencia hepática grave
- Hipopotasemia

Relacionadas con Perindopril/Indapamida Viso Farmacéutica

- Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes numerados en la sección 6.1

Debido a la falta de experiencia terapéutica suficiente, Perindopril/Indapamida Viso Farmacéutica no debe utilizarse en:

- Pacientes dializados

Pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada no tratada.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias especiales

Comunes a perindopril e indapamida

Con la asociación de dosis baja de Perindopril/Indapamida Viso Farmacéutica no se ha apreciado una reducción significativa de las reacciones adversas, en comparación con las dosis más bajas autorizadas de cada uno de los componentes individuales, excepto en la hipopotasemia (ver sección 4.8). No se puede excluir un aumento de la frecuencia de reacciones idiosincrásicas si el paciente está expuesto simultáneamente a dos agentes antihipertensivos nuevos para él. Para minimizar este riesgo se debe controlar atentamente al paciente.

Litio:

La combinación de litio con la asociación de perindopril e indapamida generalmente no se recomienda (ver sección 4.5).

Relacionadas con perindopril

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

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hipercalemia y disminución de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda). Por lo tanto, no se recomienda el bloqueo doble de RAAS mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina II o aliskiren (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si la terapia de bloqueo dual se considera absolutamente necesaria, esto solo debe ocurrir bajo la supervisión de un especialista y sujeto a un monitoreo frecuente y cercano de la función renal, los electrolitos y la presión arterial.

Los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II no deben utilizarse concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.

Medicamentos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio

Por lo general, no se recomienda la combinación de perindopril y medicamentos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de sal que contengan potasio (ver sección 4.5).

Neutropenia/agranulocitosis/trombocitopenia/anemia:

Se ha notificado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia, y anemia en pacientes tratados con inhibidores ECAs. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, raramente se presenta neutropenia. Perindopril debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con colagenosis vascular, terapia inmunosupresora, tratamiento con alopurinol o procainamida, o una combinación de estos factores de riesgo, especialmente si hay una alteración renal previa. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves, de los cuales algunos pocos no respondieron a una terapia antibiótica intensiva. Si se utiliza perindopril en este tipo de pacientes, se recomienda una monitorización periódica del recuento de glóbulos blancos y se deberá dar instrucciones a los pacientes para que comuniquen cualquier signo de infección (por ejemplo: dolor de garganta, fiebre) (ver secciones 4.5 y 4.8).

Hipertensión renovascular

Existe un mayor riesgo de hipotensión e insuficiencia renal cuando los pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral o estenosis de la arteria a un solo riñón funcional se tratan con inhibidores de la ECA (ver sección 4.3). El tratamiento con diuréticos puede ser un factor contribuyente. La pérdida de la función renal puede ocurrir con solo pequeños cambios en la creatinina sérica incluso en pacientes con estenosis de la arteria renal unilateral.

Hipersensibilidad/Angioedema:

En raras ocasiones se ha comunicado angioedema de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, incluyendo perindopril (ver sección 4.8). Esto puede producirse en cualquier momento del tratamiento. En estos casos, se debe suspender lo antes posible el perindopril y se debe establecer una monitorización adecuada hasta asegurar la completa resolución de los síntomas antes de dar el alta al paciente. En los casos en los que la inflamación se limita a la cara y los labios, el cuadro clínico desapareció generalmente sin tratamiento, aunque los antihistamínicos fueron útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema asociado a un edema laríngeo puede ser mortal. Cuando haya una afectación de la lengua, la glotis o la laringe que pueda provocar una obstrucción de las vías respiratorias, deberá administrarse terapia apropiada lo antes posible, que puede incluir una inyección subcutánea de solución de epinefrina 1:1000 (0,3 a 0,5 ml) y/u otras medidas para asegurar la permeabilidad de las vías respiratorias.

Se ha descrito una mayor incidencia de casos de angioedema en pacientes de raza negra tratados con inhibidores de la ECA en comparación con pacientes de raza no negra.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con la toma de inhibidores de la ECA pueden tener un mayor riesgo de angioedema mientras reciben un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ver sección 4.3).

Rara vez se ha informado de angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de ECA. Estos pacientes se presentaron con dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos no hubo

angioedema facial previo y los niveles de C-1 esterasa fueron normales. El angioedema se diagnosticó mediante métodos que incluyeron tomografía abdominal o ultrasonido, o durante la cirugía, y los síntomas virrieron al suspenderse el tratamiento con el inhibidor ECA. El angioedema intestinal debe incluirse en el diagnóstico diferencial de pacientes tratados con inhibidores ECA que se presenten con dolor abdominal.

La combinación de perindopril con sacubitril / valsartán está contraindicada debido al aumento del riesgo de angioedema (ver sección 4.3). Sacubitril / valsartán no debe iniciarse hasta 36 horas después de tomar la última dosis de terapia con perindopril. Si se interrumpe el tratamiento con sacubitril / valsartán, no debe iniciarse el tratamiento con perindopril hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitrilo / valsartán (ver secciones 4.3 y 4.5). El uso concomitante de otros inhibidores de la NEP (por ejemplo, racecadotril), inhibidores de mTOR (ej. sirolimus, everolimus, temsirolimus) y gliptinas (ej. linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) puede aumentar el riesgo de angioedema (ej. hinchazón de las vías respiratorias o lengua, con o sin insuficiencia respiratoria) (ver sección 4.5).

Se deben tomar precauciones cuando se empieza el tratamiento de racecadotril, inhibidores de mTOR (ej. sirolimus, everolimus, temsirolimus) y gliptinas (ej. linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) en un paciente que ya esté tomando un inhibidor de la ECA.

Reacciones anafilácticas durante desensibilización:

Se han comunicado casos aislados de pacientes que experimentaban reacciones anafilactoides prolongadas con amenaza vital, mientras recibían inhibidores de la ECA durante tratamientos de desensibilización con veneno de himenópteros (abejas, avispas).

Los inhibidores de la ECA se deben utilizar con precaución en pacientes alérgicos tratados con desensibilización y deben evitarse en aquellos que sigan inmunoterapia con venenos. Sin embargo, estas reacciones se pueden evitar mediante la retirada temporal del inhibidor de la ECA, durante al menos 24 horas antes del tratamiento, en aquellos pacientes que requieren inhibidores de la ECA y desensibilización.

Reacciones anafilácticas durante aféresis de LDL:

Raramente, se han notificado reacciones anafilactoides con amenaza vital en pacientes tratados con inhibidores ECA durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano. Estas reacciones se evitaron mediante la suspensión temporal del tratamiento con el inhibidor de la ECA antes de cada aféresis de LDL.

Pacientes hemodializados:

Se han descrito reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo (por ejemplo, AN 69[®]) y tratados simultáneamente con un IECA. En estos pacientes se deberá considerar el uso de otro tipo de membrana de diálisis u otro agente antihipertensivo de diferente clase.

Aldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario generalmente no responden a los fármacos antihipertensivos que actúan a través de la inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de este producto.

Embarazo:

No debe iniciarse durante el embarazo el tratamiento con inhibidores de la ECA. A menos que la continuación del tratamiento con un IECA se considere indispensable, las pacientes que planeen quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad

establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se confirma el embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente, y, si se considera adecuado, debe iniciarse un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Relacionadas con indapamida:

Encefalopatía hepática

En caso de afectación hepática, los diuréticos tiazídicos y los diuréticos relacionados con la tiazida pueden inducir, especialmente en caso de desequilibrio electrolítico, una encefalopatía hepática, especialmente en caso de desequilibrio electrolítico. En este caso, se debe suspender inmediatamente la administración del diurético.

Fotosensibilidad:

Se han notificado casos de fotosensibilidad con tiazidas y diuréticos relacionados con la tiazida (ver sección 4.8). Si la reacción de fotosensibilidad aparece durante el tratamiento, se recomienda la interrupción del tratamiento. Si se considera necesaria una nueva administración del diurético, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a la radiación artificial UVA.

Precauciones de empleo

Comunes con perindopril y indapamida:

Insuficiencia renal:

En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), el tratamiento está contraindicado.

En algunos pacientes hipertensos sin lesión renal previa aparente y cuya evaluación ponga de relieve una insuficiencia renal funcional, se interrumpirá el tratamiento y posiblemente se iniciará de nuevo con una dosis reducida o bien con uno solo de los componentes.

En estos pacientes, la práctica médica normal requiere una monitorización frecuente del potasio y de la creatinina, después de dos semanas de tratamiento y posteriormente cada 2 meses durante el período de estabilización terapéutica. Se ha comunicado insuficiencia renal principalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal.

El medicamento normalmente no se recomienda en caso de estenosis de la arteria renal bilateral o de un único riñón funcional.

Hipotensión y reducción de agua y electrolitos:

Hay un riesgo de hipotensión súbita en presencia de depleción sódica preexistente (en particular en individuos con estenosis de la arteria renal). Por tanto, se investigarán sistemáticamente los signos clínicos de desequilibrio hidroelectrolítico que puedan sobrevenir con motivo de un episodio intercurrente de diarrea o vómitos.

En estos pacientes se monitorizarán de forma regular los electrolitos plasmáticos.

Una hipotensión importante puede necesitar la aplicación de una perfusión intravenosa de solución salina isotónica.

La hipotensión transitoria no es una contraindicación para proseguir el tratamiento. Después de restablecer una volemia y una presión arterial satisfactorias, es posible reanudar el tratamiento con una dosis reducida o bien con uno solo de los componentes.

Niveles de potasio:

La asociación de perindopril e indapamida no excluye la aparición de hipopotasemia, sobre todo en pacientes diabéticos o con insuficiencia renal. Como ocurre con todos los antihipertensivos en combinación con un diurético, es necesario controlar de manera regular el potasio plasmático.

Excipientes:

Pacientes con raras intolerancias hereditarias a la galactosa, insuficiencia total de lactasa o mala absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar Perindopril/Indapamida Viso Farmacéutica.

Relacionadas con perindopril:

Tos:

Se ha descrito una tos seca al usar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Ésta se caracteriza por su persistencia, así como por su desaparición al suspender el tratamiento. Si aparece este síntoma, se debe tener en cuenta la etiología iatrogénica. En caso de que la prescripción de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina sea indispensable, se considerará la continuación del tratamiento.

Población pediátrica:

No se ha establecido ni la eficacia ni la tolerancia del perindopril, sólo o en combinación, en niños y adolescentes.

Riesgo de hipotensión arterial y/o de insuficiencia renal (en caso de insuficiencia cardiaca, reducción de agua y electrolitos ...etc).

Se ha observado una estimulación pronunciada del sistema renina-angiotensina-aldosterona particularmente durante reducciones de agua y electrolitos importantes (dieta estricta baja en sodio o tratamiento diurético prolongado), en pacientes con una presión arterial inicialmente baja, en caso de estenosis de la arteria renal, insuficiencia cardiaca congestiva o cirrosis ascítico-edematosa.

El bloqueo de este sistema por un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina puede, por lo tanto, provocar, sobre todo tras la primera toma y en el transcurso de las dos primeras semanas de tratamiento, un descenso brusco de la presión arterial y/o, una elevación de la creatinina plasmática que muestre una insuficiencia renal funcional. A veces, esto puede desencadenarse de forma aguda, aunque raramente, y con un plazo de tiempo variable para su aparición.

En estos casos, el tratamiento debe iniciarse a una dosis menor y aumentarla progresivamente.

Edad avanzada:

Se debe valorar la función renal y los niveles de potasio antes de comenzar el tratamiento. La dosis inicial se adaptará consecuentemente en función de la respuesta de la presión arterial, especialmente si hay reducción de agua y electrolitos, a fin de evitar una hipotensión repentina.

Aterosclerosis:

El riesgo de hipotensión es común a todos los pacientes, pero es necesario ser particularmente prudente con los que presentan cardiopatía isquémica o insuficiencia circulatoria cerebral, comenzando en estos casos el tratamiento con una dosis baja.

Hipertensión renovascular:

El tratamiento de la hipertensión renovascular consiste en revascularización. Sin embargo, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden ser beneficiosos en los enfermos que padecen hipertensión renovascular y que están pendientes de una intervención quirúrgica correctora o cuando dicha intervención no es posible.

Si Perindopril/Indapamida Viso Farmacéutica se prescribe a pacientes con diagnóstico o sospecha de estenosis de la arteria renal, el tratamiento se debe iniciar en un hospital con una dosis baja, vigilando la función renal y los niveles de potasio, puesto que algunos pacientes han desarrollado una insuficiencia renal funcional, reversible al suspender el tratamiento.

Insuficiencia cardíaca / insuficiencia cardíaca severa:

En los pacientes con insuficiencia cardíaca grave (estadio IV) el tratamiento se iniciará bajo supervisión médica con una dosis inicial reducida. No se debe interrumpir el tratamiento con un beta-bloqueante en los hipertensos que padezcan insuficiencia coronaria: el inhibidor de la ECA se añadirá al beta-bloqueante.

Pacientes diabéticos:

En pacientes con diabetes mellitus dependiente de insulina (tendencia espontánea a niveles elevados de potasio), el tratamiento debe iniciarse bajo supervisión médica con una dosis inicial reducida.

Los niveles de glucemia deben ser controlados cuidadosamente en aquellos pacientes diabéticos tratados previamente con antidiabéticos orales o insulina, especialmente durante el primer mes de tratamiento con un inhibidor de la ECA (ver sección 4.5).

Diferencias étnicas:

Como ocurre con otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, el perindopril es aparentemente menos eficaz en la disminución de la presión arterial en la población de raza negra que en las poblaciones de raza no negra, posiblemente debido a una mayor prevalencia de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

Intervención quirúrgica/anestesia:

En caso de anestesia, y sobre todo cuando el anestésico administrado es un fármaco con capacidad hipotensora, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden causar hipotensión.

Por lo tanto se recomienda que el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina de acción prolongada, tales como perindopril, se suspenda, cuando sea posible, un día antes de la intervención quirúrgica.

Estenosis de la válvula aórtica o mitral / Cardiomiopatía hipertrófica:

Los inhibidores de la ECA deben utilizarse con precaución en pacientes con una obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo.

Insuficiencia hepática:

Rara vez, los inhibidores de la ECA se han asociado con un síndrome que se inicia con una ictericia colestásica y evoluciona a una necrosis hepática fulminante y (en ocasiones) muerte. No se conoce el mecanismo de este síndrome. Aquellos pacientes que estén tomando inhibidores de la ECA y que desarrollen ictericia o un aumento considerable de las enzimas hepáticas deben suspender el inhibidor de la ECA y recibir un seguimiento médico apropiado (ver sección 4.8).

Hiperpotasemia:

Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de

la ECA, incluido perindopril, los inhibidores de la ECA pueden causar hiperpotasemia porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en pacientes con función renal normal. Los factores de riesgo para desarrollar hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (> 70 años), diabetes mellitus, acontecimientos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardiaca aguda, acidosis metabólica y uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo espironolactona, eplerenona, triamtereno, amilorida...), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio; o aquellos pacientes tratados con otros medicamentos asociados con aumentos del potasio sérico (por ejemplo heparina, cotrimoxazol también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol, otros inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II, ácido acetilsalicílico ≥ 3 g/día, inhibidores de la COX-2 y AINES no selectivos, agentes inmunosupresores tales como ciclosporina o tacrolimus, trimetoprima) y especialmente antagonistas de la aldosterona o los antagonistas de los receptores de angiotensina.

El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio, particularmente en pacientes con insuficiencia renal, puede conducir a un aumento significativo del potasio sérico

La hiperpotasemia puede causar arritmias severas, a veces mortales:

Los diuréticos ahorradores de potasio y los bloqueadores de los receptores de angiotensina deben usarse con precaución en pacientes que reciben inhibidores de la ECA, y se debe monitorizar la función renal y de potasio en suero. Si se considera necesario el uso concomitante de los fármacos antes mencionados, deberán utilizarse con precaución y con una monitorización frecuente del potasio sérico (ver sección 4.5).

Relacionadas con indapamida:

Equilibrio de agua y electrolitos:

sodio en plasma:

Se debe controlar antes de comenzar el tratamiento y luego a intervalos regulares. La disminución de los niveles de sodio puede ser inicialmente asintomática, por lo cual un control regular es indispensable. Dicho control debe ser más frecuente en pacientes de edad avanzada y en pacientes cirróticos (ver sección 4.8 y 4.9). Cualquier tratamiento diurético puede causar hiponatremia, a veces con consecuencias muy graves. La hiponatremia con hipovolemia puede ser responsable de la deshidratación y la hipotensión ortostática. La pérdida concomitante de iones de cloruro puede conducir a una alcalosis metabólica compensatoria secundaria: la incidencia y el grado de este efecto son leves.

potasio en plasma:

La reducción del potasio con hipopotasemia constituye el riesgo principal de los diuréticos tiazídicos y diuréticos relacionados con la tiazida. La hipopotasemia puede provocar trastornos musculares. Se han notificado casos de rabdomiólisis, principalmente en el contexto de una hipopotasemia grave. Se debe prevenir el riesgo de aparición de hipopotasemia ($< 3,4$ mmol/l) en algunas poblaciones de alto riesgo, como los pacientes de edad avanzada y/o desnutridos, tanto si están o no polimedcados, los cirróticos con edemas y ascitis, los enfermos coronarios y los que presentan insuficiencia cardiaca.

En estos casos, la hipopotasemia aumenta la toxicidad cardiaca de los glucósidos cardiacos y el riesgo de trastornos del ritmo.

Los pacientes que presentan un intervalo QT prolongado, ya sea su origen congénito o iatrogénico, son también de riesgo. La hipopotasemia, así como la bradicardia, actúa como un factor que favorece la aparición de trastornos graves del ritmo, en particular “torsades de pointes”, potencialmente mortales.

En todos los casos, son necesarios controles más frecuentes de la potasemia. El primer control del potasio plasmático se debe efectuar durante la primera semana posterior al inicio del tratamiento.

Si se detecta hipopotasemia, es necesaria su corrección. La hipopotasemia observada en asociación con una concentración baja de magnesio sérico puede ser refractaria al tratamiento a menos que se corrija el magnesio sérico.

Magnesio en plasma:

Se ha demostrado que las tiazidas y los diuréticos relacionados, incluida indapamida, aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede provocar hipomagnesemia (ver secciones 4.5 y 4.8).

Calcio en plasma:

Los diuréticos tiazídicos y diuréticos relacionados con la tiazida pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y provocar un aumento ligero y transitorio de la calcemia. Una hipercalcemia manifiesta puede estar relacionada con un hiperparatiroidismo no diagnosticado. En este caso, se debe interrumpir el tratamiento antes de investigar la función paratiroidea.

Glucosa en sangre:

En los pacientes diabéticos, es importante controlar la glucosa en sangre, particularmente cuando los niveles de potasio son bajos.

Ácido úrico:

En los pacientes hiperuricémicos, puede aumentar la tendencia a los ataques de gota.

Función renal y diuréticos:

Los diuréticos tiazídicos y diuréticos relacionados con tiazida son sólo totalmente eficaces cuando la función renal es normal o está ligeramente alterada (niveles de creatinina inferiores a aproximadamente 25 mg/l, es decir, 220 micromol/l para un adulto).

En pacientes de edad avanzada, se debe adaptar la creatininemia en función de la edad, del peso y del sexo del paciente, según la fórmula de Cockcroft:

$$\text{clcr} = (140 - \text{edad}) \times \text{peso corporal} / 0,814 \times \text{nivel de creatinina en plasma}$$

con: la edad expresada en años

el peso corporal en Kg

el nivel de creatinina en plasma en micromol/l

Esta fórmula es válida para un hombre de edad avanzada y se debe corregir para las mujeres, multiplicando el resultado por 0,85.

La hipovolemia, resultante de la pérdida de agua y de sodio, causada por el diurético al principio del tratamiento, implica una reducción del filtrado glomerular. El resultado puede ser un aumento de la urea sanguínea y de los niveles de creatinina. Esta insuficiencia renal transitoria no tiene consecuencias negativas en el paciente con función renal normal, pero puede agravar una insuficiencia renal previa.

Atletas

Los deportistas deben estar informados de que este medicamento contiene una sustancia activa que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

La sulfonamida, o derivado de la sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede llevar a la pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario es discontinuar la ingesta de medicamentos lo más rápido posible. Es posible que se deban considerar tratamientos médicos o quirúrgicos inmediatos si la presión intraocular permanece sin control. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a la sulfonamida o la penicilina.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Comunes con perindopril y indapamida:

Uso concomitante desaconsejado:

- **Litio:**
Durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA se han notificado aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad.

No se recomienda el uso asociado de perindopril e indapamida con litio, pero si la asociación resulta necesaria, se deberá realizar un seguimiento cuidadoso de los niveles séricos de litio (ver sección 4.4).

Uso concomitante que requiere precauciones especiales de empleo:

- **Baclofeno:**
Aumento del efecto antihipertensor. Monitorizar la presión arterial y función renal, y adaptar la posología del antihipertensivo si es necesario.
- **Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (incluido ácido acetilsalicílico $\geq 3\text{g/día}$):**
Cuando se administran simultáneamente inhibidores de la ECA con un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (por ejemplo, ácido acetilsalicílico en pautas de dosis antiinflamatorias, inhibidores de la COX-2 y AINES no selectivos), puede reducir el efecto antihipertensivo.

El uso concomitante de inhibidores de la ECA y AINEs pueden dar lugar a un mayor riesgo de empeoramiento de la función renal, incluida insuficiencia renal aguda y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con función renal preexistente deficiente. La combinación se debe administrar con precaución, especialmente en ancianos. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe considerar la monitorización de la función renal después de iniciar la terapia concomitante y después periódicamente.

Uso concomitante que requiere precauciones de empleo

- **Antidepresivos imipramínicos (tricíclicos), neurolépticos:** Aumentan el efecto antihipertensor y el riesgo de hipotensión ortostática (efecto aditivo).

Relacionadas con perindopril:

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal

(incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitril/valsartan está contraindicado debido al aumento de riesgo de angioedema (ver las secciones 4.3 y 4.4). El tratamiento con sacubitril/valsartan no se debe iniciar hasta 36 horas después de tomar la última dosis del tratamiento con perindopril. El tratamiento con perindopril no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitril/valsartan (ver las secciones 4.3 y 4.4).

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (ej. sirolimus, everolimus, temsirolimus) y gliptinas (ej. linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) puede aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

Fármacos inductores de hiperpotasemia:

Aunque el potasio sérico suele permanecer dentro de los límites normales, se puede producir hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con Perindopril/Indapamida Viso Farmacéutica. Algunos fármacos o clases terapéuticas pueden aumentar la aparición de hiperpotasemia: aliskireno, sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio (ej. espironolactona, triamtereno o amilorida), inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de angiotensina II, AINE, heparinas, agentes inmunosupresores como la ciclosporina o el tacrolimus, el trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que la trimetoprima es conocida por actuar como un diurético ahorrador de potasio como la amilorida. La combinación de estos fármacos aumenta el riesgo de hiperpotasemia. Por lo tanto, la combinación de Perindopril/Indapamida Viso Farmacéutica con los medicamentos mencionados anteriormente no está recomendada. Si el uso concomitante está indicado, se deberán utilizar con precaución y con una monitorización frecuente del potasio sérico.

Usos concomitantes contraindicados (ver sección 4.3)

- Aliskireno: En pacientes diabéticos o con insuficiencia renal, el riesgo de hiperpotasemia, empeoramiento de la función renal y aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.
- Tratamientos extracorpóreos: tratamientos extracorpóreos que conducen al contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente, como diálisis o hemofiltración con ciertas membranas de alto flujo (por ejemplo, Membranas de poliacrilonitrilo) y aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano debido al mayor riesgo de reacciones anafilactoides graves (ver sección 4.3). Si se requiere tal tratamiento, se debe considerar el uso de un tipo diferente de membrana de diálisis o una clase diferente de agente antihipertensivo.

Uso concomitante desaconsejado:

-**Aliskireno:** En pacientes distintos de diabéticos o con insuficiencia renal, riesgo de hiperpotasemia, empeoramiento de la función renal y aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular (ver sección 4.4).

- **Terapia concomitante con inhibidor de la ECA y bloqueador del receptor de angiotensina:** Se ha informado en la literatura que en pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida, insuficiencia cardíaca o diabetes con daño en los órganos terminales, terapia concomitante con un inhibidor de la ECA y un bloqueador del receptor de angiotensina se asocia con una mayor frecuencia de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y empeoramiento de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un único agente del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El bloqueo dual (por ejemplo,

mediante la combinación de un inhibidor de la ECA con un antagonista del receptor de angiotensina II) debe limitarse a los casos definidos individualmente con una estrecha vigilancia de la función renal, los niveles de potasio y la presión arterial (ver sección 4.4).

- **Estramustina:** riesgo de aumento de efectos adversos, como edema angioneurótico (angioedema).

- **Diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., triamtereno, amilorida...), potasio (sales):** Hiperpotasemia (potencialmente letal), especialmente en relación con insuficiencia renal (efectos hipercalémicos aditivos). No se recomienda la combinación de perindopril con los medicamentos mencionados anteriormente (ver sección 4.4). Si aún así se indica el uso concomitante, deben utilizarse con precaución y con un control frecuente de potasio sérico. Para el uso de espironolactona en la insuficiencia cardíaca, consulte la sección "Uso concomitante que requiere cuidados especiales".

Uso concomitante que requiere precaución especial de empleo:

- **Agentes antidiabéticos (insulina, agentes hipoglucemiantes orales):** Los estudios epidemiológicos han sugerido que la administración concomitante de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales) puede causar un aumento del efecto reductor de la glucosa en la sangre con riesgo de hipoglucemia. Este fenómeno parece ser más probable que ocurra durante las primeras semanas de tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal.
- **Diuréticos que no ahorran potasio:** Los pacientes que toman diuréticos, y especialmente los que tienen poco volumen o sal, pueden experimentar una reducción excesiva de la presión arterial después de iniciar el tratamiento con un inhibidor de la ECA. La posibilidad de efectos hipotensores se puede reducir al suspender el diurético, al aumentar el volumen o la ingesta de sal antes de iniciar el tratamiento con dosis bajas y progresivas de perindopril.

En la hipertensión arterial, cuando el tratamiento diurético previo puede haber causado el agotamiento de la sal / volumen, se debe suspender el diurético antes de iniciar el inhibidor de la ECA, en cuyo caso se puede reintroducir un diurético no ahorrador de potasio o se debe iniciar el inhibidor de la ECA con una dosis baja y progresivamente aumentada.

En la insuficiencia cardíaca congestiva tratada con diuréticos, el inhibidor de la ECA debe iniciarse en una dosis muy baja, posiblemente después de reducir la dosis del diurético no ahorrador de potasio asociado.

En todos los casos, la función renal (niveles de creatinina) debe controlarse durante las primeras semanas de tratamiento con inhibidores de la ECA.

- **Diuréticos ahorradores de potasio (eplerenona, espironolactona):** Con eplerenona o espironolactona en dosis de 12,5 mg a 50 mg por día y con dosis bajas de inhibidores de la ECA: En el tratamiento de la insuficiencia cardíaca de clase II-IV (NYHA) con una fracción de eyección <40%, y previamente tratados con inhibidores de la ECA y diuréticos de asa, el riesgo de hiperpotasemia es potencialmente letal, especialmente en caso de incumplimiento de las recomendaciones de prescripción sobre esta combinación.

Antes de iniciar la combinación, compruebe la ausencia de hiperpotasemia y insuficiencia renal.

Se recomienda realizar un seguimiento estricto de la potasemia y la creatininemia en el primer mes del tratamiento una vez a la semana al comienzo y, posteriormente, mensualmente.

Uso concomitante que requiere precaución de empleo:

- **Agentes antihipertensivos y vasodilatadores:** el uso concomitante de estos agentes puede aumentar los efectos hipotensores del perindopril. El uso concomitante con nitroglicerina y otros nitratos u otros vasodilatadores puede reducir aún más la presión arterial.

- Alopurinol, agentes citostáticos o inmunosupresores, corticosteroides sistémicos o procainamida. La administración concomitante con inhibidores de la ECA puede aumentar el riesgo de leucopenia (ver sección 4.4).

- Fármacos anestésicos: los inhibidores de la ECA pueden aumentar los efectos hipotensores de ciertos fármacos anestésicos (ver sección 4.4).

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

- **Oro:** Las reacciones nitritoides (los síntomas incluyen enrojecimiento facial, náuseas, vómitos e hipotensión) se han notificado raramente en pacientes en tratamiento con oro inyectable (aurotiomalato de sodio) y terapia concomitante con inhibidores de la ECA, incluido el perindopril.

Relacionadas con indapamida:

Uso concomitante que requiere precauciones especiales de empleo:

- **Fármacos que inducen torsades de pointes:**

Debido al riesgo de hipopotasemia, la indapamida debe administrarse con precaución cuando se asocie a medicamentos que inducen torsades de pointes, tales como, los antiarrítmicos de clase IA (por ejemplo, quinidina, hidroquinidina, disopiramida); los antiarrítmicos de clase III (por ejemplo, amiodarona, dofetilida, ibutilida, bretilio, sotalol); algunos antipsicóticos fenotiazinas (por ejemplo, clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), benzamidas (por ejemplo, amisulprida, sulpirida, sultoprida, tiaprida), butirofenonas (por ejemplo, droperidol, haloperidol), otros antipsicóticos (por ejemplo, pimozida); otros fármacos tales (por ejemplo, bepridil, cisaprida, difemanilo, eritromicina intravenosa, halofantrina, mizolastina, moxifloxacino, pentamidina, esparfloxacino, vincamina intravenosa, metadona, astemizol, terfenadina). Prevenir la hipopotasemia y, si es necesario, corregirla: vigilancia del intervalo QT.

- **Fármacos que reducen los niveles de potasio:**

Amfotericina B (vía IV), gluco y mineralocorticoides (vía sistémica), tetracosactida, laxantes estimulantes: Aumento del riesgo de hipopotasemia (efecto aditivo).

Vigilar la potasemia y, si es necesario, corregirla; tener en cuenta especialmente en caso de terapia con digitalis. Utilizar laxantes no estimulantes.

- **Preparaciones con digitálicos:**

La hipopotasemia y/o la hipomagnesemia predisponen a los efectos tóxicos de los digitálicos. Se recomienda controlar el potasio plasmático, el magnesio plasmático y el ECG y, si es necesario, ajustar el tratamiento.

- **Alopurinol:** El tratamiento concomitante con indapamida puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

Uso concomitante que requiere precauciones de empleo:

- **Diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, espironolactona, triamtereno):** Si bien las combinaciones racionales son útiles en algunos pacientes, la hipopotasemia o la hiperpotasemia

- (especialmente en pacientes con insuficiencia renal o diabetes) todavía pueden ocurrir. El plasma, el potasio y el ECG se deben controlar y, si es necesario, revisar el tratamiento
- **Metformina:** Metformina puede causar una posible insuficiencia renal que puede provocar acidosis láctica. Relacionada con los diuréticos y, en particular, con los diuréticos del asa. No emplear metformina cuando la creatinemia es mayor de 15 mg/litro (135 micromoles/litro) en el hombre y 12 mg/litro (110 micromoles/litro) en la mujer.
 - **Medios de contraste yodados:** En caso de deshidratación provocada por los diuréticos, es mayor el riesgo de insuficiencia renal aguda, en particular si se utilizan dosis elevadas de medios de contraste yodados. Se debe hidratar al paciente antes de la administración del producto yodado.
 - **Calcio (sales de):** Riesgo de hipercalcemia por disminución de la eliminación urinaria de calcio.
 - **Ciclosporina, tacrolimus:** Riesgo de aumento de la creatinemia sin modificación de los niveles circulantes de ciclosporina, incluso en ausencia de reducción hidrosalina.

Corticosteroides, tetracosactida (vía sistémica): reducción del efecto antihipertensivo (retención de sal y agua debido a los corticosteroides).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Dado los efectos de los componentes individuales en esta combinación sobre el embarazo y el periodo de lactancia, no se recomienda Perindopril / Indapamida Viso Farmacéutica durante el primer trimestre del embarazo. Perindopril / Indapamida Viso Farmacéutica está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Perindopril / Indapamida Viso Farmacéutica no está recomendado durante la lactancia. Por tanto, se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o suspender el tratamiento con Perindopril / Indapamida Viso Farmacéutica teniendo en cuenta la importancia de esta terapia para la madre.

Embarazo

Relacionado con perindopril:

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

No existen evidencias epidemiológicas concluyentes sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los IECA durante el primer trimestre de embarazo, sin embargo no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con un inhibidor de la ECA, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso en el embarazo. Cuando se diagnostica un embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente y, si se considera adecuado, iniciar una terapia alternativa.

La exposición al tratamiento con inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre puede inducir fetotoxicidad en humanos (función renal disminuida, oligohidramnios, retraso de la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3.)

En caso de exposición a inhibidores de la ECA desde el segundo trimestre del embarazo, se recomienda una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los bebés cuyas madres han tomado inhibidores de la ECA deben ser cuidadosamente monitorizados para la hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Relacionado con indapamida:

No hay o hay una cantidad limitada de datos (menos de 300 resultados del embarazo) sobre el uso de indapamida en mujeres embarazadas. La exposición a los diuréticos de tiazida durante el tercer trimestre puede conducir a la reducción del volumen de plasma materno y del flujo sanguíneo útero-placentaria, que puede causar isquemia fetoplacentaria y retraso del crecimiento fetal.

Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de indapamida durante el embarazo.

Lactancia

Perindopril / Indapamida Viso Farmacéutica no está recomendado durante la lactancia.

Relacionado con perindopril:

Dado que no se dispone de información respecto el uso de perindopril no se recomienda durante la lactancia, y son preferibles otros tratamientos alternativos con un mejor perfil de seguridad durante la lactancia, especialmente cuando se amamanta un recién nacido o un prematuro.

Relacionado con indapamida:

No hay información suficiente sobre la excreción de indapamida / metabolitos en la leche humana. Puede producirse hipersensibilidad a los medicamentos derivados de la sulfonamida e hipopotasemia. No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos / bebés.

Los diuréticos tiazídicos han sido asociados, durante la lactancia, con una reducción e incluso supresión de la lactancia. Indapamida no está recomendado durante la lactancia

Fertilidad

Común a perindopril e indapamida

Los estudios de toxicidad reproductiva no mostraron efectos sobre la fertilidad en ratas hembras y machos (ver sección 5.3). No se anticipan efectos sobre la fertilidad humana.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los dos componentes activos, individualmente o combinados en Perindopril / Indapamida Viso Farmacéutica, no influyen sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, pero en algunos pacientes se pueden producir reacciones individuales relacionadas con la disminución de la presión arterial, sobre todo al comienzo del tratamiento o al asociar otro medicamento antihipertensivo.

Por tanto, la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria puede verse alterada.

4.8. Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

La administración de perindopril inhibe el eje renina-angiotensina-aldosterona y tiende a reducir la pérdida

de potasio inducida por la indapamida. En el 24 % de los pacientes tratados con Perindopril / Indapamida Viso Farmacéutica se observa hipopotasemia (concentración de potasio <3,4 mmol/l).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son:

- con perindopril: mareos, cefalea, parestesia, disgeusia, deficiencia visual, vértigo, tinnitus, hipotensión, tos, disnea, dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, diarrea, náuseas, vómitos, prurito, erupción cutánea, espasmo musculares y astenia.

- con indapamida: hipopotasemia, reacciones de hipersensibilidad, principalmente dermatológicas, en sujetos con predisposición a reacciones alérgicas y asmáticas y erupciones maculo-papulares.

b. Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido observadas durante los ensayos clínicos y/o el uso posterior a la comercialización y se clasifican según las siguientes frecuencias: Muy frecuentes (>1/10); frecuentes ($\geq 1/100$, <1/10); poco frecuentes ($\geq 1/1000$, <1/100); raras ($\geq 1/10000$, <1/1000); muy raras (<1/10000); no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA	Efectos indeseables	Frecuencia	
		Perindopril	Indapamida
Infecciones e infestaciones	Rinitis	Muy rara	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Eosinofilia	Poco frecuente *	-
	Agranulocitosis (ver sección 4.4)	Muy rara	Muy rara
	Anemia aplásica	-	Muy rara
	Pancitopenia	Muy rara	-
	Leucopenia	Muy rara	Muy rara
	Neutropenia (ver sección 4.4)	Muy rara	-
	Anemia hemolítica	Muy rara	Muy rara
	Trombocitopenia (ver sección 4.4)	Muy rara	Muy rara
Trastornos endocrinos	Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)	Rara	
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad (reacciones, principalmente dermatológicas, en sujetos con predisposición a reacciones alérgicas y asmáticas)	-	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (ver secciones 4.4 y 4.5)	Poco frecuente*	-
	Hiperpotasemia, reversible en la interrupción (ver sección 4.4)	Poco frecuente*	-
	Hiponatremia (ver sección 4.4)	Poco frecuente*	Poco frecuente
	Hipercalcemia	-	Muy rara

	Hipopotasemia (ver sección 4.4)	-	Frecuente
	Hipocloremia	-	Rara
	Hipomagnesemia	-	Rara
Trastornos psiquiátricos	Cambios de humor	Poco frecuente	-
	Trastornos del sueño	Poco frecuente	-
	Depresión	Poco frecuente	
	Confusión	Muy rara	-
Trastornos sistema nervioso	Mareo	Frecuente	-
	Dolor de cabeza	Frecuente	Rara
	Parestesia	Frecuente	Rara
	Disgeusia	Frecuente	-
	Somnolencia	Poco frecuente*	-
	Síncope	Poco frecuente*	No conocida
	Accidente cerebrovascular posiblemente secundario a hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4)	Muy rara	-
	Posibilidad de aparición de encefalopatía hepática en caso de insuficiencia hepática (ver secciones 4.3 y 4.4)	-	No conocida
Trastornos oculares	Insuficiencia visual	Frecuente	No conocida
	Miopía (ver sección 4.4)	-	No conocida
	Glaucoma de ángulo cerrado		No conocida
	Visión borrosa	-	No conocida
	Derrame coroideo	-	No conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Frecuente	Rara
	Acúfenos	Frecuente	-
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Poco frecuente*	-
	Taquicardia	Poco frecuente*	-
	Angina de pecho (ver sección 4.4)	Muy rara	-
	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular, fibrilación atrial)	Muy rara	Muy rara
	Infarto de miocardio posiblemente secundario a hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4)	Muy rara	-
	Torsade de pointes (potencialmente fatal) (ver secciones 4.4 y 4.5)	-	No conocida
Trastornos vasculares	Hipotensión (y efectos relacionados con	Frecuente	Muy rara

	hipotensión)(ver sección 4.4)		
	Vasculitis	Poco frecuente*	-
	Rubor	Rara	
	Fenómeno de Raynaud	No conocida	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos (ver sección 4.4)	Frecuente	-
	Disnea	Frecuente	-
	Broncoespasmo	Poco frecuente	-
	Neumonía Eosinofílica	Muy rara	-
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Frecuente	-
	Estreñimiento	Frecuente	Rara
	Diarrea	Frecuente	-
	Dispepsia	Frecuente	-
	Nausea	Frecuente	Rara
	Vómitos	Frecuente	Poco frecuente
	Sequedad de boca	Poco frecuente	Rara
	Pancreatitis	Muy rara	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis (ver sección 4.4)	Muy rara	No conocida
	Función hepática anormal	-	Muy rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Frecuente	-
	Erupción	Frecuente	-
	Erupción maculo-papular	-	Frecuente
	Urticaria (ver sección 4.4)	Poco frecuente	Muy rara
	Angioedema (ver sección 4.4)	Poco frecuente	Muy rara
	Púrpura	-	Poco frecuente
	Hiperhidrosis	Poco frecuente	-
	Reacción de fotosensibilidad	Poco frecuente*	No conocida
	Penfigoide	Poco frecuente*	-
	Empeoramiento de la psoriasis	Rara*	-
	Eritema multiforme	Muy rara	-
	Necrolisis epidérmica tóxica	-	Muy rara
	Síndrome de Steven-Johnson	-	Muy rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmos musculares	Frecuente	No conocida
	Posible empeoramiento de lupus eritematoso agudo diseminado preexistente	-	No conocida
	Artralgia	Poco frecuente*	-
	Mialgia	Poco frecuente*	-
	Debilidad muscular	-	No conocida
	Rabdomiólisis	-	No conocida
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal	Poco frecuente	-
	Anuria/Oliguria	Rara	
	Fallo renal agudo	Rara	Muy rara
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Frecuente	-
	Dolor de pecho	Poco frecuente*	-
	Malestar	Poco frecuente*	-

	Edema periférico	Poco frecuente*	-
	Pirexia	Poco frecuente*	-
	Fatiga	-	Rara
Exploraciones complementarias	Aumento de urea en sangre	Poco frecuente*	-
	Aumento de creatinina en sangre	Poco frecuente*	-
	Aumento de bilirrubina en sangre	Rara	-
	Aumento de enzimas hepáticas	Rara	No conocida
	Hemoglobina disminuida y hematocrito disminuido (ver sección 4.4)	Muy rara	-
	Aumento de glucosa en sangre	-	No conocida
	Aumento de ácido úrico en sangre	-	No conocida
	Intervalo QT electrocardiograma prolongado (ver secciones 4.4 y 4.5)	-	No conocida
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Caída	Poco frecuente*	-

* Frecuencia calculada a partir de ensayos clínicos para eventos adversos detectados a partir de un informe espontáneo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Durante los estudios de fase II y III que compararon indapamida 1,5 mg y 2,5 mg, el análisis de potasio plasmático mostró un efecto dosis-dependiente de indapamida:

- Indapamida 1,5 mg: se observaron valores de potasio plasmático < 3,4 mmol/l en el 10% de los pacientes y < 3,2 mmol/l en el 4% de los pacientes tras 4 a 6 semanas de tratamiento. Tras 12 semanas de tratamiento, el descenso medio del potasio plasmático fue de 0,23 mmol/l.
- Indapamida 2,5 mg: se observaron valores de potasio plasmático < 3,4 mmol/l en el 25% de los pacientes y < 3,2 mmol/l en el 10% de los pacientes tras 4 a 6 semanas de tratamiento. Tras 12 semanas de tratamiento, el descenso medio del potasio plasmático fue de 0,41 mmol/l.

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

Síntomas

La reacción adversa más probable en casos de sobredosis es la hipotensión, a veces asociada con: náuseas, vómitos, calambres, mareos, somnolencia, estados de confusión, oliguria, la cual progresará a anuria (por hipovolemia), trastorno del metabolismo de agua y sal (bajos niveles de sodio y bajos niveles de potasio).

Administración

Las primeras medidas consisten en eliminar rápidamente los productos ingeridos mediante lavado gástrico y/o administración de carbón activado; luego se debe restablecer el equilibrio hidroelectrolítico en un centro especializado hasta la normalización del estado del paciente.

Si sobreviene una hipotensión importante, se puede combatir colocando al paciente en decúbito, con la cabeza baja. Si es preciso, debe ser administrada una perfusión intravenosa de solución salina isotónica o cualquier otro medio de expansión de la volemia.

El perindoprilato, la forma activa del perindopril, es dializable (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: perindopril y diuréticos,
Código ATC: C09BA04

Perindopril / Indapamida Viso Farmacéutica es la asociación de perindopril, sal de tertbutilamina, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y de indapamida, un diurético clorosulfonamida. Sus propiedades farmacológicas derivan de las de cada uno de los componentes considerados por separado, añadidas a las debidas a la acción aditiva de los dos productos asociados.

Mecanismo de acción

Relacionado con Perindopril / indapamida

Perindopril / indapamida produce una sinergia aditiva de los efectos antihipertensores de los dos componentes.

Relacionado con perindopril:

Perindopril es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (inhibidor de la ECA), que transforma la angiotensina I en angiotensina II, una sustancia vasoconstrictora; además el enzima estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal y por otro lado la degradación de la bradiquinina, una sustancia vasodilatadora, en heptapéptidos inactivos.

Sus efectos son:

- una disminución de la secreción de aldosterona,
- una elevación de la actividad de la renina plasmática, dado que la aldosterona deja de ejercer una autorregulación negativa,
- una disminución de las resistencias periféricas totales con una acción preferente sobre el lecho vascular en el músculo y en el riñón, sin que dicha disminución se acompañe de retención hidrosalina o taquicardia refleja, cuando se administra en forma de tratamiento crónico.

La acción antihipertensiva de perindopril se manifiesta también en los pacientes con concentraciones de renina baja o normal. Perindopril actúa por medio de su metabolito activo, el perindoprilato. Los otros metabolitos son inactivos.

Perindopril reduce el trabajo del corazón:

- por efecto vasodilatador venoso, probablemente debido a cambios en el metabolismo de las prostaglandinas: disminución de la precarga
- por disminución de las resistencias periféricas totales: reducción de la postcarga.

Los estudios realizados en pacientes con insuficiencia cardiaca han puesto de relieve:

- una disminución de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo y derecho,
- una disminución de las resistencias vasculares periféricas totales,
- un aumento del gasto cardiaco y una mejoría del índice cardiaco,
- un incremento del flujo sanguíneo regional en el músculo.

Asimismo, también mejoran las pruebas de esfuerzo.

Relacionado con indapamida:

Indapamida es un derivado de la sulfonamida con un anillo indólico, farmacológicamente relacionado con los diuréticos tiazídicos. Indapamida inhibe la reabsorción de sodio en el segmento cortical de dilución. Aumenta la excreción urinaria de sodio y cloruros y, en menor grado, la excreción de potasio y magnesio, lo que aumenta la producción de orina y tiene una acción antihipertensiva.

Efectos farmacodinámicos

Relacionados con perindopril / indapamida:

En el paciente hipertenso, independientemente de su edad, perindopril/indapamida ejerce un efecto antihipertensor dependiente de la dosis sobre las presiones arteriales diastólicas y sistólicas en decúbito o de pie. Este efecto antihipertensor se prolonga durante 24 horas. La reducción de la presión arterial se obtiene en menos de un mes, sin taquifilaxia; la suspensión del tratamiento no se acompaña de efecto rebote. En estudios clínicos, la administración concomitante de perindopril e indapamida tuvo efectos antihipertensores de tipo sinérgico en relación con cada uno de los productos administrados por separado.

No se ha estudiado el efecto de la combinación de dosis bajas de perindopril/indapamida sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

PICXEL, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado con un fármaco activo, ha evaluado mediante ecocardiografía el efecto de la asociación perindopril/indapamida sobre la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en comparación a la monoterapia con enalapril.

En PICXEL, los pacientes hipertensos con HVI (definida como índice de masa ventricular izquierda (IMVI) >120 g/m² en varones y >100 g/m² en mujeres) recibieron aleatoriamente perindopril 2 mg /indapamida 0,625 mg o enalapril 10 mg una vez al día durante un año de tratamiento. La dosis se adaptó en función del control de la presión arterial, hasta 8 mg de perindopril y 2,5 mg de indapamida o 40 mg de enalapril una vez al día. Sólo el 34 % de los individuos permaneció tratado con perindopril 2 mg/indapamida 0,625 mg (frente al 20 % con enalapril 10 mg).

Al final del tratamiento, el IMVI había disminuido significativamente más en el grupo perindopril / indapamida ($-10,1$ g/m²) que en el grupo de enalapril ($-1,1$ g/m²) en toda la población de pacientes aleatorizados. La diferencia entre grupos en el cambio del IMVI fue de $-8,3$ (95% CI ($-11, 5, -5,0$), $p<0,0001$).

Se alcanzó un mejor efecto sobre el IMVI con las dosis más altas de perindopril/indapamida que con las autorizadas para perindopril / indapamida 2,5 mg/0,625 mg y perindopril / indapamida 5 mg/1,25 mg.

Respecto a la presión arterial, las medias estimadas para las diferencias entre grupos en la población aleatorizada fueron $-5,8$ mmHg (95 % CI ($-7,9, -3,7$), $p<0,0001$) para la presión arterial sistólica y $-2,3$ mmHg (95% CI ($-3,6, -0,9$), $p = 0,0004$) para la presión arterial diastólica, respectivamente, en favor del grupo de perindopril / indapamida.

Relacionados con perindopril:

Perindopril es activo en todos los estadios de la hipertensión arterial: de leve a moderada o grave; se observa una reducción de las presiones arteriales sistólica y diastólica, tanto en decúbito como de pie. La actividad antihipertensiva es máxima entre 4 y 6 horas después de una toma única y se mantiene durante 24 horas.

Se observa un elevado bloqueo residual de la enzima convertidora de angiotensina a las 24 horas, de aproximadamente un 80%.

En los pacientes que responden, la tensión arterial se normaliza al cabo de un mes de tratamiento y se mantiene sin taquifilaxia.

La interrupción del tratamiento no se acompaña de efecto rebote de la hipertensión.

El perindopril posee propiedades vasodilatadoras y de restablecimiento de la elasticidad de los grandes troncos arteriales, corrige los cambios histomorfométricos de las arterias de resistencia y disminuye la hipertrofia ventricular izquierda.

En caso de necesidad, la adición de un diurético tiazídico produce una sinergia de tipo aditivo. La combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y de un diurético tiazídico disminuye el riesgo de hipopotasemia inducida por el diurético solo.

Relacionados con indapamida:

La indapamida, en monoterapia, ejerce un efecto antihipertensor que se prolonga durante 24 horas. Este efecto aparece a dosis a las cuales las propiedades diuréticas son mínimas.

Su actividad antihipertensiva es proporcional a la mejoría de la distensibilidad arterial y con una disminución de las resistencias vasculares periféricas totales y arteriolares.

Indapamida reduce la hipertrofia ventricular izquierda.

Cuando se excede la dosis del diurético tiazídico o del diurético relacionado con la tiazida, se alcanza una meseta de efecto antihipertensor, mientras que los efectos adversos continúan aumentando. En caso de que el tratamiento no resulte eficaz, no hay que aumentar las dosis.

Por otro lado, se ha demostrado en el paciente hipertenso que indapamida a corto, medio y largo plazo:

- no afecta al metabolismo lipídico: triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL.
- no afecta al metabolismo de los carbohidratos, incluso en pacientes hipertensos diabéticos

Datos de ensayos clínicos sobre el bloqueo dual del sistema de 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 ECA 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 farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a una terapia estándar con un inhibidor ECA o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia 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 aliskiren que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskiren que en el de placebo.

Uso pediátrico

No hay datos disponibles con perindopril/indapamida 4mg/1,25 mg en niños

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Relacionadas con perindopril / indapamida

La coadministración de perindopril e indapamida no cambia sus propiedades farmacocinéticas en comparación con su administración por separado.

Relacionadas con perindopril

Absorción y biodisponibilidad

Por vía oral, perindopril se absorbe rápidamente y alcanza la concentración máxima en 1 hora. La semivida plasmática de perindopril es de 1 hora.

Dado que la ingesta de alimentos disminuye la conversión a perindoprilato, y por tanto la biodisponibilidad, perindopril arginina debe administrarse vía oral en una sola toma al día por la mañana antes del desayuno.

Distribución

El volumen de distribución es aproximadamente 0,2 l/kg para perindoprilato libre. La unión del perindoprilato a proteínas plasmáticas es del 20%, principalmente al enzima convertidora de angiotensina, pero depende de la concentración.

Biotransformación

Perindopril es un profármaco. El 27% de la dosis administrada de perindopril alcanza la circulación sanguínea como metabolito activo, perindoprilato. Además del perindoprilato activo, perindopril produce cinco metabolitos inactivos. La concentración plasmática máxima de perindoprilato se alcanza a las 3 o 4 horas.

Eliminación

Perindoprilato se elimina por la orina y la semivida efectiva de eliminación de la fracción libre es de aproximadamente 17 horas, alcanzándose el estado estacionario a los 4 días.

Linealidad/No linealidad

Se ha demostrado una relación lineal entre la dosis de perindopril y su exposición plasmática.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

La eliminación del perindoprilato está disminuida en los pacientes de edad avanzada y también en pacientes con insuficiencia cardíaca o renal.

Insuficiencia renal

En insuficiencia renal es deseable un ajuste de dosis dependiendo del grado de insuficiencia (aclaramiento de creatinina).

En caso de diálisis

La eliminación del perindoprilato en la diálisis es de 70 ml/min.

Cirrosis

En el paciente cirrótico, la cinética de perindopril varía: la eliminación hepática de la molécula original disminuye a la mitad. Sin embargo, la cantidad de perindoprilato formado no disminuye, por lo cual no se necesita ningún ajuste de la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4).

Relacionadas con indapamida

Absorción

Indapamida se absorbe con rapidez y en su totalidad en el tracto digestivo.

La concentración plasmática máxima se alcanza en humanos alrededor de una hora después de la administración oral del producto.

Distribución

La unión a las proteínas plasmáticas es del 79 %.

Biotransformación y Eliminación

La semivida de eliminación oscila entre 14 y 24 horas (media de 18 horas). Las administraciones reiteradas no provocan acumulación. La eliminación es esencialmente urinaria (70 % de la dosis) y fecal (22 %) en forma de metabolitos inactivos.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Los parámetros farmacocinéticos no varían en los pacientes con insuficiencia renal.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Perindopril e indapamida en combinación presenta una toxicidad ligeramente mayor que la de sus componentes. Las manifestaciones renales no parecen potenciarse en la rata. No obstante, la asociación produjo toxicidad gastrointestinal en el perro y parecieron aumentar los efectos tóxicos maternos en la rata (con relación al perindopril).

No obstante, estos efectos adversos se muestran a niveles de dosis correspondientes a un margen de seguridad muy marcado en comparación con las dosis terapéuticas utilizadas.

Los estudios preclínicos realizados por separado con perindopril e indapamida, no muestran potencial genotóxico o carcinogénico. Los estudios de toxicología en la reproducción no mostraron embriotoxicidad ni teratogenicidad y la fertilidad no se vio afectada.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sílice coloidal hidrófoba
Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

2 meses tras la primera apertura de la bolsa protectora conteniendo el blíster.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación mientras la bolsa protectora permanezca sin abrir. Una vez abierta, los blísteres deben conservarse en el embalaje exterior a una temperatura inferior a 30 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos se acondicionan en blísteres de PVC/PVDC-Aluminio dentro de una bolsa protectora de aluminio, incluyendo un desecante para proteger a los comprimidos de la humedad. No ingerir el desecante.

Tamaños de envase:

2 mg/0,625 mg: 20, 30, 90 y 100.

4 mg/1,25mg: 30, 90 y 100

*Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31,
82194 Gröbenzell,
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

74988

74989

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

Junio 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

October 2022.