

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Perindopril / Indapamida Mylan 4 mg/1,25 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 4 mg de perindopril *terc*-butilamina (correspondientes a 3,338 mg de perindopril) y 1,25 mg de indapamida.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido de 4 mg/1,25 mg contiene 55,050 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Perindopril / Indapamida Mylan 4 mg/1,25 mg son comprimidos biconvexos, con forma de cápsula, blancos, marcados con 'PTI' en una cara y con 'M2' en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Perindopril /indapamida 4 mg/1,25 mg está indicado en pacientes cuya tensión arterial no esté suficientemente controlada con perindopril en monoterapia.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Un comprimido de perindopril/indapamida 4 mg/1,25 mg al día en una dosis única, preferiblemente por la mañana y antes de comer.

A ser posible, se recomienda ajustar la dosis con los componentes por separado. Perindopril/indapamida 4 mg/1,25 mg debe utilizarse cuando la tensión arterial no esté suficientemente controlada con perindopril/indapamida 2 mg/0,625 mg (si están disponibles). Cuando sea clínicamente apropiado, se considerará la posibilidad de cambiar directamente del tratamiento en monoterapia a perindopril / indapamida 4 mg/1,25 mg.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4)

El tratamiento con perindopril / indapamida 4 mg/1,25 mg se iniciará tras haber estudiado la respuesta de la tensión arterial y la función renal.

Insuficiencia renal (ver sección 4.4.)

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

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-60 ml/min), se recomienda iniciar un tratamiento con una dosis adecuada de combinación libre.

En pacientes con un aclaramiento de creatinina igual o superior a 60 ml/min no es necesario modificar la dosis. El seguimiento médico habitual consiste en la supervisión frecuente de los niveles de creatinina y potasio.

Insuficiencia hepática (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2)

El tratamiento está contraindicado en caso de insuficiencia hepática grave.

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

Población pediátrica

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

Perindopril/indapamida no se debe utilizar en niños ni adolescentes.

Forma de administración

Por vía oral.

4.3. Contraindicaciones

Relacionadas con perindopril

- Hipersensibilidad al principio activo, o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA).
- Antecedentes de angioedema (edema de Quincke) asociado al tratamiento previo con un IECA (ver sección 4.4).
- Angioedema hereditario/idiopático.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- El uso concomitante de perindopril/indapamida con medicamentos que contienen aliskirén en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1.73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).

- El uso concomitante con un tratamiento con sacubitril/valsartán. El tratamiento con perindopril /indapamida no se debe iniciar antes de que transcurran 36 horas de tomar la última dosis de sacubitril/valsartán (ver secciones 4.4 y 4.5).
- Tratamientos extracorpóreos que implican el contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente (ver sección 4.5).
- Estenosis bilateral significativa de las arterias renales o estenosis de la arteria del único riñón funcional (ver sección 4.4).

Relacionadas con indapamida

- Hipersensibilidad al principio activo, o cualquier otra sulfonamida.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min).
- Encefalopatía hepática.
- Insuficiencia hepática grave.
- Hipopotasemia.
- Por regla general, no se recomienda la administración de este fármaco en combinación con fármacos no antiarrítmicos que causen *Torsade de Pointes* (ver sección 4.5).
- Lactancia (ver sección 4.6).

Relacionadas con perindopril/indapamida

- Hipersensibilidad a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Debido a la falta de experiencia terapéutica suficiente, perindopril/indapamida no debe usarse en:

- Pacientes con diálisis.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada no tratada.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias especiales

Comunes a perindopril e indapamida

Litio

Por lo general, no se recomienda combinar litio con perindopril más indapamida (ver sección 4.5).

Relacionadas con perindopril

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

Existen evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminuye 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 del bloqueo dual, ésta sólo debe llevarse 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 de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de sal que contienen potasio

Por lo general, no se recomienda la combinación de perindopril y diuréticos ahorradores de potasio, un suplemento o sustituto de potasio que contenga sales de potasio (ver sección 4.5).

Neutropenia/agranulocitosis/trombocitopenia/anemia

Se han notificado casos de neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes que reciben IECA. En pacientes con una función renal normal y sin otros factores que puedan causar complicaciones, rara vez se dan casos de neutropenia. Perindopril debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con enfermedades del tejido conjuntivo, en tratamiento con inmunosupresores, alopurinol o procainamida, o con una combinación de estos factores de riesgo, especialmente si se trata de un paciente con insuficiencia renal preexistente. Algunos de estos pacientes sufrieron infecciones graves que, en algunos casos, no respondieron a tratamiento antibiótico intensivo. Si perindopril se utiliza en dichos pacientes, se recomienda realizar un control periódico de la cifra de leucocitos y se debe indicar a los pacientes que comuniquen cualquier signo de infección (p. ej., dolor de garganta o fiebre) (ver secciones 4.5 y 4.8).

Hipertensión renovascular

Existe un aumento de riesgo de hipotensión e insuficiencia renal cuando los pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria del único riñón funcional se tratan con IECA (ver sección 4.3). El tratamiento con diuréticos puede ser un factor contribuyente. La pérdida de la función renal puede suceder con solo cambios mínimos en la creatinina sérica, incluso en pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal.

Hipersensibilidad/Angioedema

Se han notificado rara vez casos de angioedema en el rostro, las extremidades, los labios, la lengua, la glotis y/o la laringe en pacientes que recibían tratamiento con IECA, incluido perindopril (ver sección 4.8). Esta complicación puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento y, en caso de producirse, deberá suspenderse perindopril inmediatamente y realizarse el debido seguimiento, a fin de garantizar la completa resolución de los síntomas antes de dar el alta al paciente. Si la inflamación se produce únicamente en el rostro y los labios, la complicación suele resolverse sin tratamiento, aunque los antihistamínicos son útiles para el alivio de los síntomas.

El angioedema de laringe puede ser mortal. Si existe afectación de la lengua, glotis o laringe, que pueda causar una obstrucción de las vías respiratorias, se deberá administrar inmediatamente el tratamiento adecuado, que incluye solución de epinefrina subcutánea 1:1.000 (0,3 ml a 0,5 ml) y/o medidas para garantizar la respiración del paciente.

Se ha notificado una mayor incidencia de angioedema en pacientes de raza negra en tratamiento con IECA que en pacientes de otras razas.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con IECA presentan un mayor riesgo de angioedema durante el tratamiento con estos medicamentos (ver sección 4.3).

En raras ocasiones se ha notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con IECA. El síntoma inicial de estos pacientes fue dolor abdominal (con y sin náuseas o vómitos); en algunos casos, no hubo angioedema facial previo y la concentración de esterasa C1 era normal. El angioedema se diagnosticó mediante TC abdominal, ecografía o cirugía, y los síntomas se resolvieron tras la retirada del inhibidor del IECA. El diagnóstico diferencial de los pacientes en tratamiento con IECA que acuden a la consulta con dolor abdominal debe incluir el angioedema intestinal.

El uso concomitante de IECA con sacubitril/valsartán está contraindicado debido a un aumento del riesgo de angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartán no debe iniciarse antes de que transcurran 36 horas de tomar la última dosis de perindopril/indapamida. El tratamiento con perindopril/indapamida no debe iniciarse antes de que transcurran 36 horas de tomar la última dosis de sacubitril/valsartán (ver secciones 4.3 y 4.5).

Uso concomitante de IECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (ej. sirolimus, everolimus, temsirolimus) y gliptinas (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) puede aumentar el riesgo de angioedema (por ejemplo, hinchazón de las vías respiratorias o lengua, con o sin afectación respiratoria) (ver sección 4.5). Debe tenerse precaución al iniciar un tratamiento con racecadotril, inhibidores de mTOR (ej. sirolimus, everolimus, temsirolimus) y gliptinas (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) en un paciente que ya está usando un IECA.

Reacciones anafilactoides durante la desensibilización

Se han notificado casos aislados de pacientes con reacciones anafilactoides potencialmente mortales y mantenidas, mientras recibían IECA y tratamiento de desensibilización con veneno de himenópteros (abejas, avispa, etc.) Los IECA deben utilizarse con precaución en pacientes alérgicos que reciban tratamiento de desensibilización y no utilizarse en los que reciban inmunoterapia con veneno. No obstante, estas reacciones pueden prevenirse mediante la interrupción temporal del IECA al menos 24 horas antes del tratamiento en pacientes que necesiten tanto los IECA como la desensibilización.

Reacciones anafilactoides durante la aféresis de LDL

En raras ocasiones, los pacientes que recibían IECA durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano han experimentado reacciones anafilactoides potencialmente mortales. Estas reacciones se evitaron mediante la interrupción temporal del IECA antes de cada aféresis.

Pacientes en hemodiálisis

Se han notificado reacciones anafilactoides en pacientes en hemodiálisis con membranas de alto flujo (p. ej. AN 69®) y tratados de forma concomitante con un IECA. Se debe considerar la posibilidad de administrar otro tipo de antihipertensivo o de utilizar un tipo distinto de membrana de hemodiálisis.

Aldosteronismo primario

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

Embarazo

Los IECA no deben iniciarse durante el embarazo. Salvo que el tratamiento continuado con IECA se considere esencial, las pacientes que tengan previsto quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento con el IECA y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Relacionadas con indapamida

Encefalopatía hepática

En caso de insuficiencia hepática, los diuréticos tiazídicos y los relacionados con la tiazida pueden causar, especialmente en el caso de desequilibrio electrolítico, encefalopatía hepática que puede evolucionar a coma hepático. Si esto sucediera, debe suspenderse inmediatamente la administración del diurético.

Fotosensibilidad

Con los diuréticos tiazídicos y relacionados con la tiazida se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad (ver sección 4.8). Se recomienda interrumpir el tratamiento si aparece este tipo de

reacciones. Si se considera necesario volver a administrar el diurético, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a la radiación UVA artificial.

Precauciones de empleo

Común a perindopril e indapamida

Insuficiencia renal

El tratamiento está contraindicado en caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

En algunos pacientes hipertensos sin daño renal aparente preexistente y con análisis de sangre que muestren insuficiencia renal, el tratamiento debe interrumpirse y posiblemente reiniciarse a una dosis menor o con solo uno de los constituyentes. En estos pacientes el seguimiento médico habitual incluirá una monitorización frecuente de los niveles de potasio y creatinina tras dos semanas de tratamiento y, después, cada dos meses durante el periodo de estabilidad terapéutica. Se han notificado casos de insuficiencia renal principalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca grave o insuficiencia renal subyacente, incluida estenosis de la arteria renal.

Por lo general, el fármaco no se recomienda en caso de estenosis bilateral de la arterial renal o de funcionalidad de un solo riñón.

Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico

Existe riesgo de hipotensión repentina en caso de depleción sódica preexistente (concretamente en individuos con estenosis de la arteria renal). Por ello, se deben realizar análisis sistemáticos para detectar signos clínicos de desequilibrio hidroelectrolítico, que puede darse con un episodio intercurrente de diarrea o vómitos. En estos pacientes se debe realizar un control regular de los electrolitos plasmáticos.

Es posible que en caso de hipotensión acusada sea necesario administrar una infusión intravenosa de disolución salina isotónica.

La hipotensión transitoria no es una contraindicación para continuar el tratamiento. Tras la reposición de la volemia y el restablecimiento de una tensión arterial satisfactoria, se puede reanudar el tratamiento a una dosis menor, o con uno solo de los constituyentes.

Niveles de potasio

La combinación de perindopril e indapamida no impide la aparición de hipopotasemia, especialmente en pacientes diabéticos o con insuficiencia renal. Al igual que con cualquier combinación de un antihipertensivo y un antiurético, se deberá realizar un control periódico de los niveles plasmáticos de potasio.

Relacionadas con perindopril

Tos

Se ha notificado tos seca con el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Se caracteriza por su persistencia y su desaparición una vez retirado el tratamiento. Si se observa este síntoma se debe considerar la posibilidad de que su etiología sea yatrógena. Si aun así se prefiere prescribir un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, se estudiará la posibilidad de continuar con el tratamiento.

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia ni la tolerabilidad de perindopril, en monoterapia o combinación, en niños y adolescentes.

Riesgo de hipotensión arterial y/o insuficiencia renal (en casos de insuficiencia cardíaca, desequilibrio hidroelectrolítico etc.)

Se ha observado una notable estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, especialmente en casos de desequilibrio hidroelectrolítico sustancial (dietas sin sal estrictas o tratamiento diurético prolongado) en pacientes con una tensión arterial inicialmente baja, en casos de estenosis de la arteria renal, insuficiencia cardíaca congestiva o cirrosis con edema y ascitis.

Por lo tanto, la inhibición de este sistema con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina podría causar un descenso brusco de la tensión arterial y/o un aumento de los niveles plasmáticos de creatinina (indicativo de insuficiencia renal), especialmente en el momento de la primera administración y durante las dos primeras semanas de tratamiento. En ocasiones, aunque de forma infrecuente, puede tener un inicio agudo, y con un tiempo variable hasta el inicio.

En estos casos, el tratamiento debe iniciarse a una dosis menor e incrementarse de forma progresiva.

Pacientes de edad avanzada

Se debe analizar la función renal y los niveles de potasio antes de iniciar el tratamiento. Después, se ajustará la dosis inicial en función de la respuesta de la tensión arterial, especialmente en casos de desequilibrio hidroelectrolítico, a fin de evitar una hipotensión de inicio repentino.

Ateroesclerosis

El riesgo de hipotensión existe en todos los pacientes, pero se debe prestar especial atención a los pacientes con cardiopatía isquémica o insuficiencia circulatoria cerebral, e iniciar el tratamiento en ellos a una dosis menor.

Hipertensión renovascular

El tratamiento de la hipertensión renovascular es la revascularización. Sin embargo, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina pueden ejercer un efecto beneficioso en pacientes con hipertensión renovascular a la espera de cirugía correctora o cuando no sea posible realizar una intervención quirúrgica.

Si perindopril/indapamida se prescribe a pacientes con estenosis de la arteria renal o sospecha de estenosis de la arteria renal, el tratamiento se debe iniciar en el ámbito hospitalario a una dosis baja, y se controlarán la función renal y los niveles de potasio, puesto que algunos pacientes han presentado insuficiencia renal que revirtió al retirar el tratamiento.

Insuficiencia cardíaca / insuficiencia cardíaca severa

Los pacientes con insuficiencia cardíaca grave (grado IV) deben iniciar el tratamiento bajo supervisión médica y con una dosis inicial menor. El tratamiento con betabloqueantes en pacientes hipertensos con insuficiencia coronaria no debe interrumpirse: el IECA deberá añadirse al betabloqueante.

Pacientes diabéticos

En pacientes diabéticos mellitus insulino-dependientes (tendencia espontánea a un aumento en el nivel de potasio), el tratamiento debe iniciarse bajo supervisión médica con una dosis inicial reducida. Los niveles de glucemia deben controlarse cuidadosamente en pacientes diabéticos tratados previamente con antidiabéticos orales o insulina, especialmente durante el primer mes de tratamiento con un IECA (ver sección 4.5). Esto es particularmente importante cuando los niveles de potasio son bajos.

Diferencias étnicas

Al igual que sucede con otros inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, perindopril parece ser un antihipertensivo menos eficaz en las personas de raza negra que en las de otras razas, posiblemente a causa de la mayor prevalencia de estados con cifras bajas de renina entre la población hipertensa negra.

Cirugía / anestesia

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina pueden causar hipotensión en caso de anestesia, especialmente si el anestésico administrado tiene capacidad hipotensora.

Por ello, se recomienda que el tratamiento con inhibidores de acción prolongada de la enzima convertidora de la angiotensina, como perindopril, se interrumpa, si es posible, un día antes de la intervención.

Estenosis valvular aórtica o mitral / miocardiopatía hipertrófica

Los IECA deben utilizarse con precaución en pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo.

Insuficiencia hepática

En raras ocasiones, algunos IECA se han asociado a un síndrome que comienza con ictericia colestásica y progresa hasta necrosis hepática fulminante y (a veces) muerte. Se desconoce el mecanismo de este síndrome. Los pacientes en tratamiento con IECA que presenten ictericia o un aumento notable de las enzimas hepáticas deben suspender el IECA y recibir un seguimiento médico adecuado (ver sección 4.8).

Potasio sérico

Los IECA pueden causar hiperpotasemia debido a que inhiben la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser importante en pacientes con función renal normal. No obstante, puede aparecer hiperpotasemia en pacientes con deterioro de la función renal y en pacientes que usan suplementos de potasio (incluidos sustitutos de la sal), diuréticos ahorradores de potasio, trimetoprima o cotrimoxazol, también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol, y, especialmente, antagonistas de la aldosterona o antagonistas de los receptores de la angiotensina. Los diuréticos ahorradores de potasio y los antagonistas de los receptores de la angiotensina deben usarse con precaución en pacientes que reciben tratamiento con IECA y debe controlarse el potasio sérico y la función renal (ver sección 4.5).

Relacionadas con indapamida

Equilibrio hidroelectrolítico

Niveles de sodio

Se deben analizar antes de iniciar el tratamiento y, posteriormente, a intervalos regulares. Como el descenso de los niveles de sodio puede ser asintomático al inicio, es esencial realizar análisis periódicos. La frecuencia de estos análisis debe ser mayor en los pacientes de edad avanzada y los cirróticos (ver secciones 4.8 y 4.9). Todos los diuréticos causan un descenso de los niveles de sodio, lo cual podría tener graves consecuencias. La hiponatremia asociada con hipovolemia puede provocar deshidratación e hipotensión ortostática. La pérdida concomitante de iones de cloruro puede provocar alcalosis metabólica secundaria compensatoria: la incidencia y la amplitud de este efecto son bajos.

Niveles de potasio

La reducción de los niveles de potasio con hipopotasemia es uno de los principales riesgos de los diuréticos tiazídicos y relacionados con la tiazida. La hipopotasemia puede causar trastornos musculares. Se han notificado casos de rabdomiólisis, principalmente en el contexto de hipopotasemia grave. El riesgo de que los niveles de potasio comiencen a descender (<3,4 mmol/l) debe prevenirse en la población de riesgo alto: pacientes de edad avanzada y/o sujetos desnutridos (independientemente de si están recibiendo politerapia o no), pacientes cirróticos con edema y ascitis, pacientes con coronariopatías y pacientes con insuficiencia cardíaca.

En estos casos, la hipopotasemia aumenta la cardiotoxicidad de los glucósidos cardíacos y el riesgo de arritmias.

Los sujetos con un intervalo QT largo también están en riesgo, con independencia de si el origen es congénito o yatrógeno. La hipopotasemia, al igual que sucede con la bradicardia, es un factor que favorece el inicio de arritmias graves, en especial de Torsade de Pointes, que podrían ser mortales.

En todos los casos, es necesario realizar análisis de los niveles de potasio con mayor frecuencia. La primera determinación de la potasemia debe realizarse durante la primera semana tras el inicio del tratamiento.

Si se detectan niveles bajos de potasio, es necesario corregir la hipopotasemia. 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).

Niveles de calcio

Los diuréticos tiazídicos y los relacionados con la tiazida pueden reducir la excreción urinaria de calcio y causar una hipercalcemia leve y transitoria. El aumento sustancial de los niveles de calcio puede deberse a hiperparatiroidismo no diagnosticado. En estos casos, se debe interrumpir el tratamiento antes de explorar la función paratiroidea.

Glucemia

En los pacientes diabéticos, es importante realizar un seguimiento de la glucemia, especialmente cuando los niveles de potasio son bajos.

Ácido úrico

La tendencia a padecer ataques de gota podría ser mayor en pacientes hiperuricémicos.

Función renal y diuréticos

Los diuréticos tiazídicos y los relacionados con la tiazida únicamente son 100% eficaces cuando la función renal es normal o la insuficiencia es leve (niveles de creatinina inferiores a aproximadamente 25 mg/l o 220 µmol/l en adultos).

En los pacientes de edad avanzada el valor de los niveles plasmáticos de creatinina debe ajustarse en función de la edad, el peso y el sexo del paciente, según la fórmula de Cockcroft:

$$\text{Clcr} = (140 - \text{edad}) \times \text{peso corporal} / 0,814 \times \text{concentración plasmática de creatinina}$$

con: la edad expresada en años
el peso corporal en kg
y la concentración plasmática de creatinina en µmol/l

Esta fórmula es válida para un varón de edad avanzada y se adaptará a las mujeres multiplicando el resultado por 0,85.

La hipovolemia (a consecuencia de la pérdida de agua y sodio causada por el diurético al inicio del tratamiento) provoca un descenso de la filtración glomerular, lo que podría ocasionar un aumento de la urea en sangre y de los niveles de creatinina. Esta insuficiencia renal transitoria no es una consecuencia adversa en pacientes con una función renal normal; sin embargo, puede agravar una insuficiencia renal preexistente.

Atletas:

Los atletas deben saber que este producto contiene un principio activo que puede dar positivo en las pruebas de dopaje.

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado Los fármacos basados en sulfamidas o derivados de sulfamida pueden causar una reacción idiosincrática que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado. Si no se trata el glaucoma agudo de ángulo cerrado, puede causar la pérdida definitiva de la visión. El tratamiento principal consiste en interrumpir la administración de los fármacos lo más rápido posible. Puede que sea necesario usar medicación o practicar una cirugía de manera rápida si la presión intraocular sigue incontrolada. Los factores de riesgo del glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergias a las sulfamidas o a la penicilina.

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Población pediátrica

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Comunes a perindopril e indapamida

Uso concomitante no recomendado

Litio

Se han notificado aumentos reversibles de la concentración de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio e IECA.

No se recomienda el uso de perindopril más indapamida combinados con litio, pero si dicha combinación resulta necesaria, se deberá realizar un control cuidadoso de la concentración de litio (ver sección 4.4).

Uso concomitante que requiere especial atención

Baclofeno

Aumento del efecto antihipertensivo. Monitorización de la tensión arterial y si fuera necesario un ajuste de la dosis del antihipertensivo.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs incluidos ≥ 3 g/día de ácido acetilsalicílico)

Cuando se administran IECA de forma concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (ácido acetilsalicílico en pautas posológicas antiinflamatorias, inhibidores de la COX-2 y AINE no selectivos) puede atenuarse el efecto antihipertensivo. El uso concomitante de IECA y AINE puede aumentar el riesgo de que empeore la función renal, incluso de que se produzca una insuficiencia renal aguda, y elevar la potasemia, especialmente en pacientes con insuficiencia renal preexistente. Es preciso administrar la combinación con cautela, sobre todo en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar suficientemente hidratados y se considerará la posibilidad de monitorizar la función renal después de iniciar el tratamiento simultáneo, y periódicamente después.

Uso concomitante que se debe tener en cuenta

Antidepresivos imipramínicos (tricíclicos), neurolépticos

Aumento del efecto antihipertensivo y mayor riesgo de hipotensión ortostática (efecto aditivo).

Relacionadas con perindopril

Los datos de los ensayos 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 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/valsartán está contraindicado debido al aumento de riesgo de angioedema (ver las secciones 4.3 y 4.4). El tratamiento con sacubitril/valsartán 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/valsartán (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).

Uso concomitante contraindicado (ver sección 4.3)

Aliskirén

El riesgo de hiperpotasemia, el deterioro de la función renal y la morbilidad y mortalidad cardiovascular aumenta en pacientes con diabetes o insuficiencia renal.

Tratamientos extracorpóreos

Tratamientos extracorpóreos: que implican el contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente, como diálisis o hemofiltración con ciertas membranas de alto flujo (p. ej., membranas de poliacrilonitrilo) y aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano debido al aumento del riesgo de reacciones anafilactoides graves (ver sección 4.3). Si se requiere este tratamiento, se debe sopesar el uso de un tipo diferente de membrana de diálisis o una clase diferente de medicamento antihipertensivo.

Sacubitril/valsartán

El uso concomitante de IECA con sacubitril/valsartán está contraindicado, ya que aumenta el riesgo de angioedema (ver secciones 4.3 y 4.4).

Uso concomitante no recomendado

Aliskirén

El riesgo de hiperpotasemia, el deterioro de la función renal y la morbilidad y mortalidad cardiovascular aumenta en pacientes que no sean diabéticos o en los que sufren de insuficiencia renal (ver la sección 4.4).

Tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA y bloqueantes de los receptores de la angiotensina

Se ha documentado en la bibliografía que en pacientes con aterosclerosis diagnosticada, insuficiencia cardíaca o en pacientes diabéticos con lesiones orgánicas, el tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA y un antagonista de los receptores de la angiotensina II está asociado con una frecuencia más alta de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y deterioro de la función renal (incluida insuficiencia renal aguda) en comparación con el tratamiento monoterapia con una molécula que actúa en el sistema renina-angiotensina-aldosterona. El bloqueo doble (p. ej., una combinación de un inhibidor de la ECA y un antagonista de los receptores de la angiotensina II) debe limitarse a casos individuales y definidos, con mejor control de la función renal, los niveles de potasio y la tensión arterial (ver la sección 4.4).

Cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol)

Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol) pueden tener un mayor riesgo de presentar hiperpotasemia (ver sección 4.4).

Estramustina

Riesgo de aumento de los efectos adversos como el edema angioneurótico (angioedema).

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de sal que contienen potasio

Aunque los niveles séricos de potasio suelen estar dentro de los límites normales, puede aparecer hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con perindopril. Los diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, triamtereno o amilorida), los suplementos de potasio o los sustitutos de sal que contienen potasio pueden dar lugar a elevaciones considerables de los niveles séricos de potasio. Además, debe tenerse precaución al administrar perindopril conjuntamente con otros fármacos que elevan los niveles séricos de potasio, como la trimetoprima y el cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que se sabe que la trimetoprima actúa como diurético ahorrador de potasio, como la amilorida. Por tanto, no se recomienda la combinación de perindopril con los fármacos anteriormente mencionados. Si está indicado el uso concomitante, deberán utilizarse con precaución y realizando un seguimiento frecuente de los niveles séricos de potasio.

Uso concomitante que requiere especial atención

Antidiabéticos (insulina, agentes hipoglucémicos orales)

Algunos estudios epidemiológicos han sugerido que la administración concomitante de inhibidores de la ECA y de medicamentos antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucémicos) puede causar un aumento en el efecto hipoglucémico con riesgo de hipoglucemia. Este fenómeno parece producirse durante las primeras semanas de la combinación de estos tratamientos y en pacientes con insuficiencia renal.

Diuréticos no ahorradores de potasio

Los pacientes tratados con diuréticos, especialmente aquellos con hipovolemia o disminución de electrolitos, pueden estar sujetos a una disminución significativa en la presión arterial después de iniciar el tratamiento con el inhibidor de la ECA. El efecto hipotensor puede disminuir al interrumpir la toma del diurético, lo que aumenta el volumen sanguíneo o la ingesta de sal antes de iniciar el tratamiento con dosis bajas y progresivas de perindopril.

Con hipertensión, si un tratamiento diurético previo puede haber causado hipovolemia o una disminución de electrolitos, se debe suspender el diurético antes de iniciar el uso de un inhibidor de la ECA. En este caso, se puede reintroducir un diurético no ahorrador de potasio, o bien, se debe iniciar el inhibidor de la ECA en una dosis baja que aumente gradualmente.

En el tratamiento diurético de la insuficiencia cardíaca congestiva, el inhibidor de la ECA debe iniciarse en una dosis muy baja y después de reducir la dosis del diurético no ahorrador de potasio asociado. En todos los casos, se debe monitorizar la función renal (el nivel de creatinina) durante las primeras semanas del tratamiento con el inhibidor de la ECA.

Racecadotril, inhibidores de

mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus)

El uso concomitante de IECA con racecadotril e inhibidores de mTOR (p. ej. sirolimus, everolimus, temsirolimus) puede aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

Uso concomitante que se debe tener en cuenta

Agentes antihipertensivos y vasodilatadores

El uso concomitante de estos agentes puede provocar un aumento en el efecto hipotensor del perindopril. El uso concomitante de nitroglicerina y otros nitratos, u otros vasodilatadores, puede reducir la tensión arterial.

Alopurinol, citostáticos o inmunosupresores, corticosteroides sistémicos o procainamida

La administración concomitante con IECA puede aumentar el riesgo de leucopenia (ver sección 4.4).

Anestésicos

Los IECA pueden potenciar los efectos antihipertensivos de ciertos anestésicos (ver sección 4.4).

Gliptinas (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina)

Aumento del riesgo de angioedema debido a una disminución de la actividad de dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) causada por la gliptina en pacientes tratados conjuntamente con un inhibidor de la ECA.

Simpaticomiméticos

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

Oro

Rara vez se han notificado reacciones nitritoides (los síntomas son, entre otros, rubefacción, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes que recibían tratamiento concomitante con oro inyectable (aurotiomalato sódico) e IECA, incluido perindopril.

Ciclosporina

Puede producirse hiperpotasemia durante el uso concomitante de IECA y ciclosporina. Se recomienda realizar un seguimiento de los niveles séricos de potasio.

Heparina

Puede producirse hiperpotasemia durante el uso concomitante de IECA y heparina. Se recomienda realizar un seguimiento de los niveles séricos de potasio.

Relacionadas con indapamida

Uso concomitante que requiere especial atención

Fármacos que inducen Torsades de Pointes

Debido al riesgo de hipopotasemia, indapamida debe administrarse con precaución cuando se asocia a fármacos que induzcan *Torsades de Pointes*, como antiarrítmicos de clase IA (quinidina, hidroquinidina o disopiramida), antiarrítmicos de clase III (amiodarona, dofetilida, ibutilida, bretilio, sotalol), algunos neurolépticos (clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), benzamidas (amisulprida, sulpirida, sultoprida, tiaprida) butirofenonas (droperidol, haloperidol), otros neurolépticos (pimozida); y otras sustancias como bepridil, cisaprida, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, moxifloxacino, pentamidina, esparfloxacino, vincamina i.v., metadona, astemizol y terfenadina. Prevenir la hipopotasemia y corregirla si fuera necesario (monitorización del intervalo QT).

Fármacos reductores del potasio: anfotericina B (vía i.v.), glucocorticoides y mineralocorticoides (vía sistémica), tetracosactida, laxantes estimulantes

Mayor riesgo de hipopotasemia (efecto aditivo). Control de los niveles de potasio y corrección si fuera necesario; requieren especial consideración los casos de tratamiento con digitalis. No deben utilizarse laxantes estimulantes.

Preparados de digitalis

La hipopotasemia y/o la hipomagnesemia predisponen a los efectos tóxicos de los glucósidos cardíacos. Se deben controlar los niveles de potasio, el magnesio plasmático y el ECG, así como reconsiderar el tratamiento, si fuera necesario.

Alopurinol

Alopurinol: el tratamiento concomitante con indapamida puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

Uso concomitante que se debe tener en cuenta

Diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, espironolactona, triamtereno)

En el caso de una combinación racional, útil para algunos pacientes, no se puede excluir la aparición de

hipopotasemia o hiperpotasemia (especialmente en pacientes con insuficiencia renal o diabetes). Deben monitorizarse los niveles de potasio sérico y el ECG, y si es necesario, deben reconsiderarse.

Metformina

Acidosis láctica por metformina, causada por una posible insuficiencia renal asociada a diuréticos, especialmente a diuréticos del asa. No usar metformina cuando los niveles plasmáticos de creatinina excedan de 15 mg/l (135 μ mol/l) en varones, y 12 mg/l (110 μ mol/l) en mujeres.

Medios de contraste yodados

En caso de deshidratación provocada por diuréticos, existe un mayor riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente cuando se emplean dosis elevadas de medios de contraste yodados. Se debe rehidratar al paciente antes de administrar el compuesto yodado.

Calcio (sales)

Riesgo de hipercalcemia por el descenso de la excreción urinaria de calcio.

Ciclosporina, tacrolimus

Riesgo de aumento de la concentración de creatinina sin cambios en la concentración de ciclosporina circulante, incluso en ausencia de deshidratación isotónica.

Corticoesteroides, tetracosactida (vía sistémica)

Efecto antihipertensivo disminuido (retención de electrolitos de corticoesteroides).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Teniendo en cuenta los efectos de los componentes por separado de este producto combinado sobre el embarazo y la lactancia, no se recomienda utilizar perindopril/indapamida durante el primer trimestre del embarazo. Perindopril/indapamida está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres del embarazo. Perindopril/indapamida está contraindicado durante la lactancia. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Embarazo

Relacionadas con perindopril

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

Los datos epidemiológicos concernientes al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a IECA durante el primer trimestre del embarazo no son concluyentes; sin embargo, no se puede descartar que exista un pequeño aumento del riesgo. Salvo que el tratamiento continuado con un IECA se considere esencial, las pacientes que tengan previsto quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con IECA y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición al tratamiento con un IECA durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo induce fetotoxicidad humana (insuficiencia renal, oligohidramnios y retraso en la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión e hiperpotasemia) (ver sección 5.3).

Si se produce una exposición a IECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda un examen ecográfico de la función renal y el cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con IECA deberán ser supervisados estrechamente para detectar una posible hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Relacionadas con indapamida

No hay datos o estos son limitados (menos de 300 embarazos) relativos al uso de la indapamida en mujeres embarazadas.

La exposición prolongada a tiazida durante el tercer trimestre del embarazo puede reducir la volemia materna, así como el flujo sanguíneo uteroplacentario, lo cual puede provocar isquemia fetoplacentaria y retraso del crecimiento.

Algunos estudios realizados en animales no han revelado ningún efecto directo o indirecto de efectos nocivos 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 está contraindicado durante la lactancia.

Relacionadas con perindopril

Dado que no existe información disponible acerca del uso de perindopril durante la lactancia, no se recomienda su uso; son preferibles otros tratamientos con perfiles de seguridad más conocidos durante la lactancia, especialmente en el caso de recién nacidos y prematuros.

Relacionadas con indapamida

No existen datos suficientes sobre la eliminación de indapamida o metabolitos en la leche materna. Se puede producir hipersensibilidad a los derivados de la sulfonamida e hipocalcemia. No se puede descartar el riesgo para los recién nacidos o lactantes.

Indapamida está estrechamente relacionada con los diuréticos tiazídicos, que se han asociado a un descenso e incluso una supresión de la producción de leche durante la lactancia. Se contraindica la indapamida durante la lactancia.

Fertilidad

Relacionadas con el perindopril y la indapamida

Diversos estudios de toxicidad reproductiva no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad en ratas hembras y machos (ver la sección 5.3). No se espera efectos sobre la fertilidad en seres humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Asociados a perindopril, indapamida y perindopril/indapamida

La influencia de los dos principios activos, por separado o combinados en perindopril/indapamida, sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula, sin embargo, se pueden dar reacciones en algunos pacientes debido a hipotensión arterial, especialmente al inicio del tratamiento o en combinación con otros fármacos antihipertensivos.

Como resultado, es posible que la capacidad para conducir o utilizar máquinas se vea afectada.

4.8. Reacciones adversas

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 indapamida.

El 4% de los pacientes tratados con perindopril/indapamida 4 mg/1,25 mg presentaron hipopotasemia (nivel de potasio <3,4 mmol/l).

Las reacciones adversas observadas más frecuentes son:

- Con perindopril: mareos, cefaleas, parestesia, disgeusia, problemas de visión, vértigo, acúfenos, hipotensión, tos, disnea, dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, diarrea, náuseas, vómitos, prurito, erupción, calambres musculares y astenia.
- Con indapamida: hipopotasemia, reacciones de hipersensibilidad, principalmente dérmicas, en sujetos con predisposición a reacciones alérgicas y asmáticas y erupciones maculopapulares.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se observaron durante ensayos clínicos y/o uso posterior a la comercialización y se clasificaron según las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raras ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Sistema y órganos de MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Perindopril	Indapamida
Infecciones e infestaciones	Rinitis	Muy raras	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Eosinofilia	Poco frecuentes*	-
	Agranulocitosis (ver sección 4.4)	Muy raras	Muy raras
	Anemia aplásica	-	Muy raras
	Pancitopenia	Muy raras	-
	Leucopenia	Muy raras	Muy raras
	Neutropenia (ver sección 4.4)	Muy raras	-
	Anemia hemolítica	Muy raras	Muy raras
	Trombocitopenia (ver sección 4.4)	Muy raras	Muy raras
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (reacciones, principalmente dermatológicas, en sujetos con predisposición a reacciones alérgicas o asmáticas)	-	Frecuentes
Trastornos del sistema endocrino	Secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)	Raras	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (ver secciones 4.4 y 4.5)	Poco frecuentes*	-
	Hiperpotasemia, que se revierte al suspender el tratamiento (ver sección 4.4)	Poco frecuentes*	-
	Hiponatremia (ver sección 4.4)	Poco frecuentes*	Poco frecuentes
	Hipercalcemia aguda	-	Muy raras
	Hipopotasemia (ver sección 4.4)	-	Frecuentes
	Hipocloremia	-	Raras
	Hipomagnesemia	-	Raras
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Poco frecuentes	-
	Alteración del ánimo	Poco frecuentes	-
	Problemas para dormir	Poco frecuentes	-
	Confusión	Muy raras	-
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Frecuentes	-
	Cefaleas	Frecuentes	Raras
	Parestesia	Frecuentes	Raras
	Disgeusia	Frecuentes	-
	Somnolencia	Poco frecuentes*	-
	Síncope	Poco frecuentes*	Frecuencia no conocida
	Accidente cerebrovascular, probablemente consecuencia de hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4)	Muy raras	-
	Posible aparición de encefalopatía hepática en caso de insuficiencia hepática (ver secciones 4.3 y 4.4).	-	Frecuencia no conocida

Sistema y órganos de MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
Trastornos oculares	Trastornos de visión	Frecuentes	Frecuencia no conocida
	Glaucoma de ángulo cerrado agudo	-	Frecuencia no conocida
	Derrame coroideo		Frecuencia no conocida
	Miopía (ver sección 4.4)	-	Frecuencia no conocida
	Visión borrosa	-	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Frecuentes	Raras
	Acúfenos	Frecuentes	-
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Poco frecuentes*	-
	Taquicardia	Poco frecuentes*	-
	Angina de pecho (ver sección 4.4)	Muy raras	-
	Arritmia (que incluye bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	Muy raras	Muy raras
	Infarto de miocardio, probablemente consecuencia de hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4)	Muy raras	-
	Torsades de pointes (potencialmente mortales) (ver secciones 4.4 y 4.5)	-	Frecuencia no conocida
	Hipotensión (y defectos vinculados a la hipotensión (ver sección 4.4)	Frecuentes	Muy raras
Trastornos vasculares	Vasculitis	Poco frecuentes*	-
	Rubefacción	Raras	-
	Fenómeno de Raynaud	Frecuencia no conocida	
	Tos (ver sección 4.4)	Frecuentes	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Frecuentes	-
	Broncoespasmo	Poco frecuentes	-
	Neumonía eosinofílica	Muy raras	-
	Dolor abdominal	Frecuentes	-
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Frecuentes	Raras
	Diarrea	Frecuentes	-
	Dispepsia	Frecuentes	-
	Náuseas	Frecuentes	Raras
	Vómitos	Frecuentes	Poco frecuentes
	Boca seca	Poco frecuentes	Raras
	Pancreatitis	Muy raras	Muy raras
	Trastornos hepatobiliares	Hepatitis (ver sección 4.4)	Muy raras

Sistema y órganos de MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
	Función hepática anómala	-	Muy raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Frecuentes	-
	Erupción	Frecuentes	-
	Erupción maculopapular	-	Frecuentes
	Urticaria (ver sección 4.4)	Poco frecuentes	Muy raras
	Angioedema (ver sección 4.4)	Poco frecuentes	Muy raras
	Púrpura	-	Poco frecuentes
	Hiperhidrosis	Poco frecuentes	-
	Reacciones de fotosensibilidad	Poco frecuentes*	Frecuencia no conocida
	Penfigoide	Poco frecuentes*	-
	Eritema multiforme	Muy raras	-
	Empeoramiento de la psoriasis	Raras*	-
	Necrólisis epidérmica tóxica	-	Muy raras
	Síndrome de Stevens-Johnson	-	Muy raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares	Frecuentes	-
	Posibilidad de agravamiento de lupus eritematoso diseminado preexistente agudo	-	Frecuencia no conocida
	Artralgia	Poco frecuentes*	-
	Mialgia	Poco frecuentes*	-
	Debilidad muscular	-	Frecuencia no conocida
	Rabdomiólisis	-	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal	Poco frecuentes	-
	Insuficiencia renal aguda	Raras	Muy raras
	Anuria/Oliguria	Raras	-
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos generales y anomalías en el lugar de administración	Astenia	Frecuentes	-
	Dolor pecho	Poco frecuentes*	-
	Malestar general	Poco frecuentes*	-
	Edema periférico	Poco frecuentes*	-
	Pirexia	Poco frecuentes*	-
	Fatiga	-	Raras
Exploraciones complementarias	Aumento de la urea en sangre.	Poco frecuentes*	-
	Aumento de la creatinina en sangre	Poco frecuentes*	-
	Aumento de la bilirrubina en sangre	Raras	-

Sistema y órganos de MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
	Enzimas hepáticas altas	Raras	Frecuencia no conocida
Disminución de la hemoglobina y el hematocrito (ver sección 4.4)	Muy raras	-	
Aumento del azúcar en sangre	-	Frecuencia no conocida	
Aumento de la uricemia	-	Frecuencia no conocida	
Intervalo QT prolongado en el electrocardiograma (ver secciones 4.4 y 4.5)	-	Frecuencia no conocida	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Caídas	Poco frecuentes*	-

*Frecuencia estimada de los datos de ensayos clínicos de las reacciones adversas postventa (notificaciones espontáneas).

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 frecuente en casos de sobredosis es hipotensión, a veces asociada a náuseas, vómitos, calambres, mareos, somnolencia, confusión mental y oliguria que puede progresar a anuria (debido a hipovolemia). Pueden darse desequilibrios hidrosalinos (reducción de los niveles de sodio y potasio).

Tratamiento

La primera medida que debe tomarse es la eliminación rápida del producto ingerido mediante lavado gástrico y/o administración de carbón activado y, a continuación, reposición del equilibrio hidroelectrolítico en un centro especializado hasta la recuperación de los valores normales.

Si el paciente presenta hipotensión sustancial, se puede tratar colocando al paciente en decúbito supino con la cabeza más baja. Si es necesario, se puede administrar solución salina isotónica en infusión intravenosa o cualquier otro método para aumentar la volemia.

Perindoprilato, el principio activo de perindopril, se puede dializar (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: perindopril y diuréticos, código ATC: C09BA04

Perindopril/indapamida es una combinación de la sal de perindopril *terc*-butilamina, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, e indapamida, una cloro-sulfonamida con efecto diurético. Sus propiedades farmacológicas proceden de las de cada uno de los componentes por separado y de las resultantes de la acción sinérgica de los dos productos cuando se combinan.

Mecanismo de acción

Relacionado con perindopril/indapamida

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

Relacionado con perindopril

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

Ello se traduce en los siguientes efectos:

- una reducción de la secreción de aldosterona,
- un aumento de la actividad plasmática de la renina, puesto que la aldosterona ya no produce una retroalimentación negativa,
- una reducción de la resistencia total periférica con una acción preferente sobre el lecho vascular en músculos y riñones, sin retención hidrosalina concurrente ni taquicardia refleja, con el tratamiento crónico.

Perindopril también ejerce su acción antihipertensiva en pacientes con concentraciones de renina normales o bajas.

Perindopril actúa a través de su principio activo, perindoprilato. Los demás metabolitos son inactivos.

Perindopril reduce la función cardíaca:

- mediante un efecto vasodilatador sobre las venas, probablemente causado por alteraciones en el metabolismo de las prostaglandinas: reducción de la precarga cardíaca,
- mediante la reducción de la resistencia total periférica: descenso de la poscarga.

Los estudios realizados en pacientes con insuficiencia cardíaca han mostrado lo siguiente:

- una reducción de las presiones de llenado en los ventrículos izquierdo y derecho,
- una reducción de la resistencia periférica total,
- un incremento del gasto cardíaco y una mejora del índice cardíaco,
- un aumento del flujo sanguíneo regional en la musculatura.

Los resultados de la prueba de esfuerzo también mejoraron.

Relacionado con indapamida

Indapamida es un derivado de la sulfonamida con un anillo indólico, farmacológicamente relacionado con el grupo de los diuréticos tiazídicos. Indapamida inhibe la reabsorción de sodio en el túbulo contorneado distal. Aumenta la excreción urinaria de sodio e iones cloruro y, en menor medida, la excreción de potasio y magnesio, lo cual incrementa la diuresis y ejerce un efecto antihipertensivo.

Efectos farmacodinámicos

Relacionados con perindopril/indapamida

En pacientes hipertensos y con independencia de la edad, perindopril/indapamida ejerce un efecto antihipertensivo proporcional a la dosis sobre la tensión arterial sistólica y diastólica en decúbito supino o bipedestación. Este efecto antihipertensivo tiene una duración de 24 horas. El descenso de la tensión arterial se obtiene en menos de un mes sin taquifilaxia; la suspensión del tratamiento no produce efecto rebote. En ensayos clínicos, la administración concomitante de perindopril e indapamida produjo un efecto antihipertensivo de carácter sinérgico, en relación con cada uno de los productos administrados por separado.

Eficacia clínica y seguridad

PICXEL, un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, comparativo con tratamiento activo, ha evaluado electrocardiográficamente el efecto de perindopril/indapamida sobre la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en comparación con enalapril en monoterapia.

En PICXEL, los pacientes hipertensos con HVI (definida como un índice de masa ventricular izquierda [IMVI] $>120 \text{ g/m}^2$ en varones y $>100 \text{ g/m}^2$ en mujeres) fueron aleatorizados para recibir perindopril 2 mg /indapamida 0,625 mg o enalapril 10 mg una vez al día durante un año de tratamiento. La dosis se ajustó en función del control de la tensión arterial, hasta un máximo de perindopril 8 mg/ indapamida 2,5 mg o enalapril 40 mg una vez al día. Solo el 34% de los sujetos siguieron recibiendo perindopril 2 mg/indapamida 0,625 mg (frente al 20% con enalapril 10 mg).

Al final del tratamiento el IMVI había descendido significativamente más en el grupo de perindopril/indapamida ($-10,1 \text{ g/m}^2$) que en el de enalapril ($-1,1 \text{ g/m}^2$) en la población de todos los pacientes aleatorizados. La diferencia entre grupos del cambio en el IMVI fue de $-8,3 \text{ g/m}^2$ (IC 95% [-11,5, -5], $p < 0,0001$).

Se alcanzó un mejor efecto sobre el infarto de miocardio de ventrículo izquierdo (LVMI) con dosis más altas de perindopril/indapamida que con aquellas registradas para 2 mg/0,625 mg de perindopril/indapamida y 4 mg/1,25 mg de perindopril/indapamida.

Con respecto a la tensión arterial, la media estimada de las diferencias entre grupos en la población de pacientes aleatorizados fue de 5,8 mm Hg (IC 95% [-7,9, -3,7], $p < 0,0001$) para la tensión arterial sistólica y -2,3 mm Hg (IC 95% [-3,6, -0,9], $p = 0,0004$) para la tensión arterial diastólica, en favor de perindopril/indapamida.

Relacionados con perindopril

Perindopril es activo en todos los grados de hipertensión: de leve a moderada o grave. Se observa una reducción de la tensión arterial sistólica y diastólica en decúbito supino y bipedestación.

La actividad antihipertensiva tras una única dosis es máxima entre las 4 y las 6 horas y se mantiene durante 24 horas.

Existe un alto grado de inhibición residual de la enzima convertidora de la angiotensina a las 24 horas, aproximadamente del 80%:

En pacientes que responden al tratamiento, la tensión arterial normalizada se alcanza tras un mes y se mantiene sin taquifilaxia.

La suspensión del tratamiento no tiene un efecto rebote sobre la hipertensión.

Perindopril presenta propiedades vasodilatadoras y restaura la elasticidad de las arterias principales, corrige los cambios histomorfométricos en arterias con mayor resistencia y reduce la hipertrofia ventricular izquierda.

Si se necesita, la adición de un diurético tiazídico provoca un efecto sinérgico aditivo.

La combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina con un diurético tiazídico reduce el riesgo de hipotensión asociado al diurético en monoterapia.

Relacionados con indapamida

Indapamida en monoterapia tiene un efecto antihipertensivo de 24 horas. Este efecto ocurre a dosis en las que las propiedades diuréticas son mínimas. Su acción antihipertensiva es proporcional a una mejoría de la distensibilidad arterial y un descenso de la resistencia vascular periférica arteriolar y total. Indapamida reduce la hipertrofia ventricular izquierda.

Cuando se sobrepasa una dosis de tiazida y diuréticos relacionados con la tiazida, el efecto antihipertensivo alcanza una fase de meseta, mientras que los efectos adversos continúan aumentando. Si el tratamiento es ineficaz, no se debe incrementar la dosis.

Además, se ha observado que, a corto, medio y largo plazo, indapamida en pacientes hipertensos:

- no ejerce ningún efecto sobre el metabolismo lipídico (triglicéridos, colesterol-LDL y colesterol-HDL)
- no tiene efectos sobre el metabolismo de los carbohidratos, ni siquiera en pacientes hipertensos diabéticos.

Datos clínicos del 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* de tipo 2, acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio realizado en pacientes con diabetes *mellitus* de 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.

Dadas 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 la 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 de un inhibidor de la

enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes *mellitus* de 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.

Población pediátrica

No se encuentran datos disponibles sobre perindopril/indapamida en niños.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Relacionadas con perindopril/indapamida

La administración concomitante de perindopril e indapamida no cambia sus propiedades farmacocinéticas en comparación con la administración de sus componentes por separado.

Relacionadas con perindopril

Absorción y biodisponibilidad

Tras la administración oral, la absorción de perindopril es rápida y la concentración máxima se alcanza en una hora. La semivida plasmática de perindopril es de 1 hora.

Puesto que la ingestión de alimentos reduce la conversión de perindoprilato, y por lo tanto su biodisponibilidad, perindopril debe administrarse por vía oral en una dosis única diaria por la mañana antes de comer.

Distribución

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

Biotransformación

Perindopril es un profármaco. El 27% de la dosis de perindopril administrada alcanza el torrente sanguíneo en forma del metabolito activo, perindoprilato. Además del metabolito activo, perindopril produce cinco metabolitos, todos ellos inactivos. La concentración plasmática máxima de perindoprilato se alcanza entre las 3 y las 4 horas.

Eliminación

Perindoprilato se elimina por la orina y la semivida terminal de la fracción libre es de aproximadamente 17 horas y el equilibrio dinámico se alcanza a los 4 días.

Linealidad/No linealidad

Se ha observado una relación lineal entre la dosis de perindopril y su concentración plasmática.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La eliminación de perindoprilato es menor en pacientes de edad avanzada y también en pacientes con insuficiencia renal o cardíaca.

Insuficiencia renal

Se debe ajustar la dosis en casos de insuficiencia renal, en función de la gravedad (aclaramiento de creatinina).

En caso de diálisis

La eliminación por diálisis de perindoprilato es de 70 ml/min.

Cirrosis

La cinética de perindopril está modificada en pacientes con cirrosis: el aclaramiento hepático de la molécula original es de la mitad. Sin embargo, la cantidad de perindoprilato formado no es menor y, por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4).

Relacionadas con indapamida

Absorción

Indapamida se absorbe rápida y completamente en el tubo digestivo. La concentración plasmática máxima se alcanza en seres humanos aproximadamente una hora después de su administración oral.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es del 79%.

Biotransformación y eliminación

La semivida de eliminación se sitúa entre 14 y 24 horas (media de 18 horas). La administración repetida no produce acumulación. La eliminación es principalmente urinaria (70% de la dosis) y fecal (22%), en forma de metabolitos inactivos.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La farmacocinética no cambia en pacientes con insuficiencia renal.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Perindopril/indapamida tiene una toxicidad algo mayor que la de sus componentes. Las manifestaciones renales no parecen ser mayores en ratas. Sin embargo, la combinación produce toxicidad gastrointestinal en perros y parece ser que los efectos tóxicos sobre la madre son mayores en ratas (en comparación con perindopril).

Sin embargo, los efectos adversos se observaron a niveles de dosis correspondientes a un margen de seguridad muy amplio, en comparación con las dosis terapéuticas utilizadas.

Los estudios preclínicos realizados con perindopril e indapamida por separado no mostraron potencial genotóxico ni carcinogénico. Los estudios de toxicidad reproductiva no mostraron embriotoxicidad o teratogenia y no se alteró la fertilidad.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sílice coloidal hidrófoba (E-551)

Lactosa

Estearato de magnesio (E-572)

Celulosa microcristalina (E-460)

Bicarbonato sódico (E-500)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de OPA/Al/PVC y de PVC/Aclar-Al.

Estuches de 14, 30, 90 o 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L.

C/ Plom, 2-4, 5ª planta

08038 - Barcelona

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

77077

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

Fecha de la primera autorización: 01 /febrero/ 2013

Fecha de la última renovación: 20/marzo/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2023