

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Perindopril/Indapamida Sandoz 2 mg/0,625 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 2 mg de perindopril erbumina, equivalentes a 1,669 mg perindopril y 0,625 mg de indapamida.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 42,4 mg de lactosa (como monohidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimido blanco, oblongo, biconvexo, ranurado y grabado en una cara con “PI” (ranura entre P e I).

La ranura no debe utilizarse para fraccionar el comprimido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Hipertensión esencial.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis normal es un comprimido de perindopril/indapamida al día en una toma única, preferentemente por la mañana y antes de las comidas. Si su presión sanguínea no se controla tras un mes de tratamiento, la dosis se puede duplicar.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4)

El tratamiento se debe iniciar con la dosis normal de un comprimido de perindopril/indapamida al día.

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 entre 30-60 ml/min) la dosis máxima debe ser un comprimido de perindopril/indapamida 2 mg/0,625 mg al día.

En pacientes con aclaramiento de creatinina mayor o igual a 60 ml/min no es necesario modificar la dosis. La práctica médica normal incluirá el control frecuente de la creatinina y el 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 eficacia de perindopril/indapamida en la población pediátrica. No hay datos disponibles. Perindopril/indapamida no se debe utilizar en niños y adolescentes.

Forma de administración

Vía oral

Posología

4.3. Contraindicaciones

Relacionadas con perindopril:

- hipersensibilidad a perindopril o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA),
- 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 secciones 4.4 y 4.6),
- el uso concomitante de perindopril/indapamida con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1),
- uso concomitante de sacubitril/valsartan. El tratamiento con perindopril/indapamida no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartan (ver las secciones 4.4 y 4.5),
- tratamientos extracorpóreos que conducen al contacto de la sangre con superficies cargadas (ver sección 4.5),
- estenosis renal bilateral significativa o estenosis de la arteria a un solo riñón funcional (ver sección 4.4).

Relacionadas con indapamida:

- hipersensibilidad a indapamida o a cualquier otra sulfonamida,
- insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min),
- encefalopatía hepática,
- insuficiencia hepática grave,
- hipopotasemia,
- como regla general, no se aconseja utilizar este medicamento en combinación con medicamentos no antiarrítmicos que causen “torsades 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 se debe utilizar en:

- pacientes dializados,
- pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada no tratada.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias especiales

Comunes a perindopril e indapamida

Con la asociación de dosis baja perindopril/indapamida 2 mg/0,625 mg 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 está recomendada (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 enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver secciones 4.5 y 5.1).

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

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

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de sales de potasio

La combinación de perindopril con diuréticos ahorradores de potasio, sales de potasio, generalmente no está recomendada (ver sección 4.5).

Neutropenia/agranulocitosis, trombocitemia/anemia

Se ha comunicado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia, y anemia en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, raramente se presenta neutropenia. Perindopril se debe utilizar con extrema precaución en pacientes con colagenosis vascular, tratamiento inmunosupresor, 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 un tratamiento con antibióticos intensivo. Si se utiliza perindopril en este tipo de pacientes, se recomienda una monitorización periódica del recuento de glóbulos blancos y se debe dar instrucciones a los pacientes para que comuniquen cualquier signo de infección (p. ej., dolor de garganta, fiebre) (ver secciones 4.5 y 4.8)

Hipertensión renovascular

Existe un mayor riesgo de hipotensión e insuficiencia renal cuando el paciente con estenosis de la arteria renal bilateral o estenosis de la arteria a un solo riñón funcional se trata 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 solo con cambios menores en la creatinina sérica incluso en pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal.

Hipersensibilidad/angioedema

Se ha descrito en raras ocasiones edema angioneurótico 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 se puede producir en cualquier momento del tratamiento. En estos casos, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con perindopril y se debe establecer una monitorización adecuada para asegurar una completa resolución de los síntomas antes de dar de alta al paciente. En aquellos casos en los que la inflamación se limitaba a cara y labios, el cuadro clínico desapareció generalmente sin tratamiento, aunque los antihistamínicos fueron útiles para aliviar los síntomas.

El edema angioneurótico 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, se debe administrar inmediatamente un tratamiento adecuado que puede incluir una inyección subcutánea de solución de epinefrina 1:1000 (0,3 ml a 0,5 ml) y/u otras medidas para asegurar unas vías respiratorias permeables.

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 ECA pueden tener un mayor riesgo de angioedema mientras reciben un inhibidor de la ECA (ver sección 4.3).

El uso concomitante de inhibidores ECA con sacubitril/valsartán está contraindicado debido al riesgo elevado de sufrir angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de perindopril/indapamida. El tratamiento con perindopril/indapamida no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán (ver las secciones 4.3 y 4.5).

El uso concomitante de inhibidores ECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (p. ej., hinchazón de las vías respiratorias o la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria) (ver sección 4.5). Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con racecadotril, inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina en un paciente que ya esté tomando un inhibidor ECA.

Se ha descrito raramente angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos no hubo angioedema facial previo y los niveles de esterasa C-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó mediante diversos procedimientos incluyendo TAC abdominal, ultrasonidos o cirugía y los síntomas revirtieron tras interrumpir el tratamiento con el inhibidor de la ECA. El angioedema intestinal se debe incluir en el diagnóstico diferencial de los pacientes tratados con inhibidores de la ECA que presenten dolor abdominal.

Reacciones anafilácticas durante desensibilización

Se han comunicado casos aislados de pacientes que experimentaban reacciones anafilactoides prolongadas con amenaza para la vida, 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 se deben evitar 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 para la vida en pacientes tratados con inhibidores de la 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.

Pacientes en hemodiálisis

Se han descrito reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo (p. ej., AN 69®) y tratados simultáneamente con un inhibidor ECA. En estos pacientes se debe 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 medicamentos antihipertensivos que actúan a través de la inhibición del sistema renina-angiotensina. Por tanto, el uso de este producto no se recomienda.

Diuréticos ahorradores de potasio, sales de potasio

La combinación de perindopril con diuréticos ahorradores de potasio, sales de potasio, generalmente no está recomendada (ver sección 4.5).

Embarazo

Los inhibidores de la ECA no se deben administrar durante el primer trimestre de embarazo. Salvo que el mantenimiento del tratamiento con el inhibidor de la ECA se considere esencial, las pacientes que estén planificando un embarazo deben ser cambiadas a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su utilización durante el embarazo. Si se detecta un embarazo, se debe interrumpir el tratamiento con inhibidores de la ECA lo antes posible, y si procede, comenzar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Relacionadas con indapamida:

Encefalopatía hepática

En caso de afectación hepática, los diuréticos tiazídicos y afines pueden inducir una encefalopatía hepática. En este caso, se debe suspender inmediatamente la administración del diurético.

Fotosensibilidad

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

Precauciones especiales de empleo

Comunes a perindopril e indapamida:

Insuficiencia renal

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

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

En estos enfermos, la práctica médica normal requiere una monitorización periódica del potasio y de la creatinina, después de 15 días 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 desequilibrio hidroelectrolítico

Hay un riesgo de hipotensión súbita en presencia de depleción sódica preexistente (en particular en pacientes 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 de cloruro sódico isotónica.

La hipotensión transitoria no es una contraindicación para continuar 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

Perindopril/indapamida 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.

Relacionadas con perindopril:

Tos

Se ha descrito una tos seca al usar inhibidores del enzima convertidor 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 el caso en que la prescripción de un inhibidor del enzima convertidor de angiotensina sea indispensable, se considerará la continuación del tratamiento.

Población pediátrica

No se ha establecido ni la eficacia ni la tolerancia de perindopril, solo o asociado, en niños y adolescentes.

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

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

El bloqueo de este sistema por un inhibidor del enzima convertidor de angiotensina puede 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.

Pacientes de edad avanzada

Se debe valorar la función renal y la potasemia antes de comenzar el tratamiento. La dosis inicial se adaptará posteriormente en función de la respuesta de la presión arterial, especialmente si hay reducción hidrosalina, a fin de evitar una hipotensión repentina (*ver sección 4.2*).

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 más baja.

Hipertensión renovascular

El tratamiento de la hipertensión renovascular consiste en revascularización. Sin embargo, los inhibidores del enzima convertidor 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 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 la potasemia, puesto que algunos pacientes han desarrollado una insuficiencia renal funcional, reversible al suspender el tratamiento.

Fallo cardiaco/Insuficiencia cardiaca grave

En los pacientes con insuficiencia cardiaca 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 IECA se añadirá al beta-bloqueante.

Pacientes diabéticos

En pacientes con diabetes mellitus insulino dependiente (tendencia espontánea a niveles incrementados de potasio), el tratamiento se debe iniciar bajo supervisión médica con una dosis inicial reducida. Los niveles de glucemia deben ser controlados cuidadosamente en aquellos pacientes diabéticos tratados previamente con medicamentos antidiabéticos orales o insulina, especialmente durante el primer mes de tratamiento con un IECA (ver sección 4.5).

Diferencias étnicas

Al igual que sucede con otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, 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 medicamento con capacidad hipotensora, los inhibidores del enzima convertidor de angiotensina pueden causar hipotensión. Por lo tanto se recomienda que el tratamiento con inhibidores del enzima convertidor de angiotensina de acción prolongada, tales como perindopril, se suspenda, cuando sea posible, un día antes de la intervención quirúrgica.

Estenosis de la válvula mitral o aórtica/cardiomiopatía hipertrófica

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

Insuficiencia hepática

Rara vez, los IECA se han asociado con un síndrome que se inicia con una ictericia colestásica y que evoluciona a una necrosis hepática fulminante y (en ocasiones) muerte. No se comprende el mecanismo de este síndrome. Aquellos pacientes que estén tomando IECA y que desarrollen ictericia o un aumento considerable de las enzimas hepáticas deben suspender el IECA y recibir un seguimiento médico adecuado (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 ECA pueden producir hiperpotasemia porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto normalmente no es significativo en pacientes con función renal normal. Aun así, en pacientes con insuficiencia de la función renal, empeoramiento de la función renal, con edad superior a 70 años, diabetes mellitus, acontecimientos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardiaca aguda, acidosis metabólica y en pacientes que toman suplementos de potasio (incluyendo sustitutos de la sal), diuréticos ahorradores de potasio (p.ej., espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), o aquellos pacientes tratados con otros medicamentos asociados con aumentos del potasio sérico (p.ej., heparina, trimetoprim o co-trimoxazol también conocido como trimetoprim/sulfametoxazol, otros inhibidores ECA, ácido acetilsalicílico ≥ 3 g/día, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos, agentes inmunosupresores tales como ciclosporina o tacrólimus y especialmente antagonistas de la aldosterona o bloqueantes de los receptores de angiotensina), se puede producir hiperpotasemia. El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sustitutos 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 graves, algunas veces mortales. Si el uso concomitante de los agentes mencionados previamente se considera apropiado, se deben utilizar con precaución y con monitorización frecuente del potasio sérico y la función renal. (ver sección 4.5).

Relacionadas con indapamida

Equilibrio hidroelectrolítico

Niveles de sodio

Se debe controlar antes de comenzar el tratamiento y luego a intervalos regulares. La disminución de la natremia puede ser inicialmente asintomática, por lo cual un control regular es indispensable. Dicho control debe ser más frecuente en ancianos y pacientes cirróticos (ver sección 4.8 y 4.9). Cualquier tratamiento diurético puede producir hiponatremia, a veces con consecuencias muy serias. La hiponatremia con hipovolemia puede ser responsable de deshidratación e hipotensión ortostática. La pérdida concomitante de iones cloruro pueden llevar a alcalosis metabólica compensatoria secundaria: la incidencia y grado de este efecto son ligeros.

Niveles de potasio

La reducción del potasio con hipopotasemia constituye el riesgo principal de los diuréticos tiazídicos y afines. 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, actúan 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 una hipopotasemia, es necesaria su corrección.

Niveles de calcio

Los diuréticos tiazídicos y afines 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 diabéticos, es importante controlar la glucemia, sobre todo en presencia de hipopotasemia.

Ácido úrico

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

Función renal y diuréticos

Los diuréticos tiazídicos y afines son sólo totalmente eficaces cuando la función renal es normal o está ligeramente alterada (creatininemia inferior a valores del orden de 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:

$$Cl_{cr} = (140 - \text{edad}) \times \text{peso corporal} / 0,814 \times \text{creatininemia}$$

con : la edad expresada en años,
peso corporal en kg
creatinina plasmática en micromol/l.

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

La hipovolemia, secundaria a la pérdida de agua y de sodio inducida 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 la creatinemia. Esta insuficiencia renal transitoria no tiene consecuencias negativas en el paciente con función renal normal, pero puede agravar una insuficiencia renal previa.

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

Los medicamentos con sulfonamidas, o los derivados de sulgonamidas pueden causar reacciones idiosincráticas resultando en miopía transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a la pérdida de visión permanente. El tratamiento primario es suspender la toma del medicamento lo antes 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 un historial de alergia a penicilina o sulfonamida.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Comunes a perindopril e indapamida

Uso concomitante no recomendado:

Litio

Durante la administración concomitante de litio con IECAs 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 control periódico de los niveles séricos de litio (ver sección 4.4).

Uso concomitante que requiere un control especial:

Baclofeno

Incremento del efecto antihipertensor. Monitorizar la presión arterial, y adaptar la posología del antihipertensivo si es necesario.

Antiinflamatorios no esteroideo (AINEs) (incluyendo ácido acetilsalicílico a altas dosis > 3 g/día)

Cuando los IECAs se administran concomitantemente con antiinflamatorios no esteroideos (p. ej.: ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatoria, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos), puede tener lugar una reducción del efecto antihipertensivo. El uso concomitante de IECAs y AINEs puede llevar a un riesgo mayor de empeoramiento de la función renal, incluyendo un posible fallo renal agudo, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con una deficiente función renal preexistente. La combinación debe ser administrada con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar suficientemente hidratados y debe considerarse un seguimiento de la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante y, posteriormente, de forma periódica.

Uso concomitante que requiere algún control:

- Antidepresivos imipramínicos (tricíclicos), neurolépticos

Aumentan el efecto antihipertensor y el riesgo de hipotensión ortostática (efecto aditivo).

Relacionadas con perindopril:

- Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) con inhibidores ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina II o aliskiren

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 inducen la hiperpotasemia

Algunos medicamentos o clases terapéuticas pueden aumentar la aparición de hiperpotasemia: aliskiren, sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de receptores de angiotensina-II, AINEs, heparinas, agentes inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus, trimetoprima. La combinación de estos fármacos aumenta el riesgo de hiperpotasemia.

Uso concomitante contraindicado (ver sección 4.3):

- Aliskirén

En pacientes diabéticos o con insuficiencia renal, riesgo de hiperpotasemia, empeoramiento de la función renal y aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

- 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 (por ejemplo 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 considerar el uso de un tipo diferente de membrana de diálisis o una clase diferente de medicamento antihipertensivo.

- Medicamentos que incrementan el riesgo de angioedema

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

Uso concomitante no recomendado:

- Aliskiren

En pacientes que no presentan diabetes o 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 inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina

Se ha descrito en la bibliografía que en pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida, insuficiencia cardíaca, o con diabetes con lesión de órganos diana, la terapia concomitante con inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina, está asociada a una mayor frecuencia de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y empeoramiento de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un único agente del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El doble bloqueo (p. ej. al combinar un inhibidor de la ECA con un antagonista del receptor de angiotensina II) debe limitarse a casos definidos individualmente con monitorización estrecha de la función renal, niveles de potasio y tensión arterial (ver sección 4.4). - Cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol): los pacientes que toman de forma concomitante cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol) pueden tener un mayor riesgo de hiperpotasemia (ver sección 4.4).

- Estramustina

Riesgo de aumento de reacciones adversas tales como edema angioneurótico (angioedema).

- Diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, triamtereno solos o asociados), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio

Aunque el potasio en sangre, en general permanece dentro de los límites normales, se puede producir hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con perindopril. Los inhibidores ECA atenúan la pérdida de potasio inducida por diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio p. ej. espironolactona, triamtereno o amilorida, suplementos de potasio o sustitutos de sal que contienen potasio pueden dar lugar a aumentos significativos en el potasio en sangre (potencialmente mortal). Además, se debe tener cuidado cuando perindopril se administra de forma conjunta con otros medicamentos que aumentan el potasio en sangre, como trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que se sabe que trimetoprima actúa como diurético ahorrador de potasio como amilorida. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de perindopril con los medicamentos mencionados anteriormente. Si está indicado el uso concomitante debido a una hipopotasemia documentada se deberán utilizar con precaución y hacer un seguimiento frecuente del potasio sérico y mediante ECG (ver sección 4.4).

Para el uso de espironolactona en fallo cardiaco, ver sección “Uso concomitante que requiere un control especial”.

Uso concomitante que requiere un control especial:

- Antidiabéticos (insulina, agentes hipoglucemiantes orales)

Estudios epidemiológicos sugieren que la administración concomitante de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales) pueden potenciar el efecto de disminución de la glucosa en 11 de 23 sangre con riesgo de hipoglucemia. Este efecto parece ser más probable durante las primeras semanas del tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal.

Medicamentos que incrementan el riesgo de angioedema

Los inhibidores de la ECA (p.ej., perindopril) se sabe que producen angioedema. El uso concomitante de inhibidores ECA con racecadotril (un medicamento utilizado contra la diarrea aguda), inhibidores mTOR (p. ej. sirolimus, everolimus, temsirolimus) y gliptinas (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) debido al descenso de la actividad de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV)) puede conducir a un riesgo incrementado de angioedema (ver sección 4.4).

Diuréticos no ahorradores de potasio

Los pacientes que están tomando diuréticos, y especialmente aquellos que presentan hipovolemia y/o hiponatremia, pueden experimentar una reducción excesiva de la tensión arterial después del inicio del tratamiento con inhibidores de la ECA. La posibilidad de efectos hipotensores puede reducirse suspendiendo el diurético, aumentando la volemia o el aporte de sales antes de iniciar el tratamiento con dosis bajas y progresivas de perindopril.

En hipertensión arterial, cuando un tratamiento previo con diuréticos puede haber ocasionado hipovolemia/ hiponatremia, o se debe interrumpir el diurético antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor de la ECA, en cuyo caso, se podrá posteriormente readministrar un diurético no ahorrador de potasio; o se debe iniciar el tratamiento con el inhibidor de la ECA con una dosis baja e ir aumentándola progresivamente.

En insuficiencia cardiaca congestiva tratada con diuréticos, el inhibidor de la ECA debe iniciarse a una dosis muy baja, y si es posible después de reducir la dosis del diurético no ahorrador de potasio asociado. En todos los casos, la función renal (niveles de creatinina) se debe monitorizar durante las primeras semanas del tratamiento con el inhibidor de la ECA.

- Diuréticos ahorradores de potasio (eplerenona, espironolactona)

Con eplerenona o espironolactona a dosis entre 12,5 mg a 50 mg por día y con dosis bajas de inhibidores de la ECA:

En el tratamiento de insuficiencia cardiaca de clase II o IV (NYHA) con una fracción de eyección < 40%, y previamente tratada con inhibidores de la ECA y diuréticos del asa, riesgo de hiperpotasemia, potencialmente letal, especialmente en caso de incumplimiento de las recomendaciones de prescripción en esta asociación. Antes de iniciar la asociación, comprobar la ausencia de hiperpotasemia e insuficiencia renal. Se recomienda una estrecha supervisión de la potasemia y la creatinemia en el primer mes de tratamiento una vez a la semana al principio y, después mensualmente.

- Ciclosporina

Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de inhibidores ECA con ciclosporina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

- Heparina

Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de inhibidores ECA con heparina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

Uso concomitante que requiere algún control

- Antihipertensivos y vasodilatadores

El uso concomitante de estos agentes puede potenciar los efectos hipotensores del perindopril. La administración simultánea de nitroglicerina y de otros nitratos, u otros vasodilatadores, puede reducir todavía más la presión arterial.

- Alopurinol, agentes citostáticos o inmunosupresores, corticosteroides sistémicos o procainamida

La administración concomitante con inhibidores del enzima convertidor de angiotensina puede conllevar un mayor riesgo de leucopenia (ver sección 4.4).

- Medicamentos anestésicos

Los IECAs pueden potenciar los efectos hipotensores de ciertos medicamentos anestésicos (ver sección 4.4).

- Simpaticomiméticos

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

- Oro

En raras ocasiones se han notificado reacciones nitritoídicas (síntomas que incluyen rubefacción de la cara, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes en tratamiento con oro inyectable (aurotiomalato sódico) y en tratamiento concomitante con un IECA incluyendo perindopril.

Relacionadas con indapamida:

Uso concomitante que requiere un control especial:

- Medicamentos que inducen torsades de pointes

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

- Medicamentos que reducen los niveles de potasio: anfotericina B (vía IV), gluco y mineralocorticoides (vía sistémica), tetracosactida, laxantes estimulantes

Aumento del riesgo de niveles bajos de potasio (efecto aditivo).

Controlar los niveles de potasio y, si es necesario, corregirlos; tener en cuenta especialmente en caso de tratamiento con digitálicos. Se deben utilizar laxantes no estimulantes.

- Preparaciones con digitálicos

La hipopotasemia favorece los efectos tóxicos de los digitálicos. Control de la potasemia, ECG y, si es necesario, volver a considerar el tratamiento.

- Alopurinol

El tratamiento concomitante con indapamida puede incrementar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

Uso concomitante que requiere algún control

- Diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, espironolactona, triamtereno)

Mientras las combinaciones racionales son útiles en algunos pacientes, puede producirse hipopotasemia o hiperpotasemia (particularmente en pacientes con fallo renal agudo o diabetes). El potasio plasmático y ECG se deben monitorizar y, si es necesario, revisar el tratamiento.

- Metformina

Acidosis láctica debida a metformina, desencadenada por una posible insuficiencia renal funcional relacionada con los diuréticos y, en particular, con los diuréticos del asa. No emplear metformina cuando la creatininemia es mayor de 15 mg/litro (135 μ moles/litro) en el hombre y 12 mg/litro (110 μ moles/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 rehidratar al paciente antes de la administración del producto yodado.

- Calcio (sales)

Riesgo de hipercalcemia por disminución de la eliminación urinaria de calcio.

- Ciclosporina, tacrólimus

Riesgo de aumento de la creatininemia sin modificación de los niveles circulantes de ciclosporina, incluso en ausencia de reducción hidrosalina.

- Corticosteroides, tetracosáctida (vía sistémica)

Reducción del efecto antihipertensivo (retención de sales y agua debido a corticosteroides).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Debido a los efectos de los componentes individuales de esta asociación sobre el embarazo y la lactancia, perindopril/indapamida no está recomendado durante el primer trimestre de embarazo.

Perindopril/indapamida está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres de embarazo.

Perindopril/indapamida está contraindicado durante la lactancia. Por tanto se debe tomar una decisión entre abandonar la lactancia o interrumpir el tratamiento con perindopril/indapamida teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

Embarazo

Asociado con perindopril:

El uso de inhibidores de la ECA no está recomendado durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). El uso de inhibidores de la ECA está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica relativa al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a IECAs durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. A menos que se considere indispensable la continuación del tratamiento con IECAs, las pacientes que planeen un embarazo deben ser cambiadas a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo.

Cuando se confirma un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con IECAs y, si se considera adecuado, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a IECAs durante el segundo y tercer trimestres del embarazo induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3). Se recomienda una exploración ecográfica de la función renal y del cráneo si se ha producido una exposición a IECAs desde el segundo trimestre del embarazo. Observar cuidadosamente la hipotensión en lactantes cuyas madres hayan tomado IECAs (ver secciones 4.3 y 4.4).

Asociado con indapamida:

No existen datos o son muy limitados (menos de 300 resultados de embarazo) con el uso de indapamida en mujeres embarazadas.

La exposición prolongada a una tiazida durante el tercer trimestre del embarazo puede reducir el volumen plasmático materno así como el flujo sanguíneo útero-placentario, que puede causar isquemia fetoplacentaria y retraso del crecimiento.

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos sobre 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.

Asociado con perindopril:

Debido a que no se dispone de información sobre el uso de perindopril durante la lactancia, perindopril no está recomendado y son preferibles tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente en neonatos y pretérmino.

Asociado con indapamida:

No existe información suficiente sobre la excreción de indapamida/metabolitos en la leche materna. Podría aparecer una hipersensibilidad a medicamentos derivados de sulfonamidas o hipopotasemia. No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes.

Indapamida está estrechamente relacionada con los diuréticos tiazídicos, los cuales se han asociado, durante la lactancia, con la disminución o incluso la supresión de la lactancia. Podría aparecer una hipersensibilidad a medicamentos derivados de sulfonamidas, hipopotasemia e ictericia nuclear.

Indapamida está contraindicada durante la lactancia.

Fertilidad

Comunes a perindopril e indapamida.

Los estudios de toxicidad reproductiva no han mostrado efectos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra (ver sección 5.3).

No se anticipan efectos sobre la fertilidad humana.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Relacionados con perindopril, indapamida y perindopril/indapamida:

Los dos componentes activos, individualmente o combinados en perindopril/indapamida, 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 antihipertensor.

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

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. En el 2 % de los pacientes tratados con perindopril/indapamida se observa hipopotasemia (concentración de potasio <3,4 mmol/l).

Las reacciones adversas observadas más frecuentes notificadas son:

- con perindopril: mareos, cefalea, parestesia, disgeusia, alteraciones visuales, vértigo, acúfenos, hipotensión, tos, disnea, dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, diarrea, náuseas, vómitos, prurito, erupciones, calambres musculares y astenia,
- con indapamida: reacciones de hipersensibilidad, sobretodo dermatológicas en pacientes con predisposición a reacciones alérgicas y asmáticas y erupciones maculopapulares.

Listado tabular de reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas podrían haberse observado durante ensayos clínicos y/o en el uso post comercialización y clasificarse según las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ 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).

Clasificación de órganos del sistema MedRA	Reacciones adversas	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
Trastornos del sistema inmunológico	Trombocitopenia (ver sección 4.4)	Muy rara	Muy rara
	Hipersensibilidad (reacciones mayoritariamente dermatológicas, en pacientes con una predisposición a	-	Frecuente

	reacciones alérgicas y asmáticas)		
Metabolismo y trastornos de la nutrición	Hipoglucemia (ver secciones 4.4 and 4.5)	Poco frecuente*	-
	Hiperpotasemia, que revierte con la suspensión del tratamiento (ver sección 4.4)	Poco frecuente*	-
	Hiponatremia (ver sección 4.4)	Poco frecuente*	Frecuencia no conocida
	Hipercalcemia	-	Muy rara
	Reducción de potasio con hipopotasemia, especialmente grave en ciertas poblaciones con alto riesgo (ver sección 4.4)	-	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Alteraciones del humor	Poco frecuente	-
	Alteraciones del sueño	Poco frecuente	-
	Confusión	Muy rara	-
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Frecuente	-
	Cefalea	Frecuente	Rara
	Parestesia	Frecuente	Rara
	Disgeusia	Frecuente	-
	Somnolencia	Poco frecuente *	-
	Síncope	Poco frecuente *	Frecuencia no conocida
	Ictus posiblemente secundario a una 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)	-	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Alteraciones visuales	Frecuente	Frecuencia no conocida
	Miopía (ver sección 4.4)	-	Frecuencia no conocida
	Visión borrosa	-	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído	Vértigo	Frecuente	Rara
	Acúfenos	Frecuente	-
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Poco frecuente *	-
	Taquicardia	Poco frecuente *	-
	Angina de pecho (ver sección 4.4)	Muy rara	-
	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	Muy rara	Muy rara
	Infarto de miocardio, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en los pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4)	Muy rara	-

	Torsade de pointes (potencialmente fatal) (ver sección 4.4 y 4.5)	-	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Hipotensión (y efectos relacionados con la hipotensión) (ver sección 4.4)	Frecuente	Muy rara
	Vasculitis	Poco frecuente *	-
	Fenómeno de Raynaud	Frecuencia 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	-
	Náuseas	Frecuente	Rara
	Vómitos	Frecuente	Poco frecuente
	Sequedad de boca	Poco frecuente	Rara
	Pancreatitis	Muy rara	Muy rara
Trastornos hepato biliares	Hepatitis (ver sección 4.4)	Muy rara	Frecuencia no conocida
	Función hepática anormal	-	Muy rara
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	Prurito	Frecuente	-
	Erupción	Frecuente	-
	Erupciones maculopapulares	-	Frecuente
	Urticaria (ver sección 4.4)	Poco frecuente	Muy rara
	Angioedema (ver sección 4.4)	Poco frecuente	Muy rara
	Purpura	-	Poco frecuente
	Hiperhidrosis	Poco frecuente	-
	Reacciones de fotosensibilidad	Poco frecuente*	Frecuencia no conocida
	Pemfigoide	Poco frecuente*	-
	Empeoramiento de la psoriasis	Rara*	-
	Eritema multiforme	Muy rara	-
	Mecrolisis epidémica tóxica	-	Muy rara
	Síndrome de Stevens Johnson	-	Muy rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares	Frecuente	-
	Posible empeoramiento de un lupus eritematoso diseminado ya establecido	-	Frecuencia no conocida
	Artralgia	Poco frecuente *	-
	Mialgia	Poco frecuente *	-
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal	Poco frecuente	-
	Insuficiencia renal aguda	Muy rara	Muy rara
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	Poco frecuente	-

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Frecuente	-
	Dolor torácico	Poco frecuente*	-
	Malestar general	Poco frecuente*	-
	Edema periférico	Poco frecuente*	-
	Pirexia	Poco frecuente*	-
	Fatiga	-	Rara
Exploraciones complementarias	Urea elevada en sangre	Poco frecuente*	-
	Creatinina elevada en sangre	Poco frecuente*	-
	Bilirrubina elevada en sangre	Rara	-
	Enzimas hepáticos aumentados	Rara	Frecuencia no conocida
	Disminución de la hemoglobina y disminución del hematocrito (ver sección 4.4)	Muy rara	-
	Glucemia aumentada	-	Frecuencia no conocida
	Uricemia aumentada	-	Frecuencia no conocida
Intervalo QT del electrocardiograma prolongado (ver secciones 4.4 y 4.5)	-	Frecuencia no conocida	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéutico	Caída	Poco frecuente*	-

*Frecuencia calculada a partir de ensayos clínicos de acontecimientos adversos detectados por notificación espontánea.

Se han reportado casos de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) con otros inhibidores de la ECA. La reacción adversa SIADH puede ser considerada como muy rara pero es posible una complicación asociada con el tratamiento con inhibidores de la ECA incluyendo el perindopril.

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 caso de sobredosis, es la hipotensión, a veces asociada con náuseas, vómitos, calambres, vértigos, somnolencia, estados de confusión, oliguria, la cual puede progresar a anuria (por hipovolemia). Se pueden producir trastornos hidroelectrolíticos (hiponatremia, hipopotasemia).

Manejo

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, mediante una perfusión intravenosa de solución isotónica de cloruro sódico o mediante cualquier otro medio de expansión de la volemia. Perindoprilato, la forma activa de perindopril, es dializable (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: perindopril y diuréticos, código ATC: C09BA04,

Perindopril/indapamida es la asociación de perindopril erbumina, un inhibidor del enzima convertidor 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 del enzima convertidor de angiotensina (IECA), que transforma la angiotensina I en angiotensina II, una sustancia vasoconstrictora; además el enzima estimula la secreción de aldosterona por la corteza adrenal y por otro lado la degradación de la bradiquinina, una sustancia vasodilatadora, en heptapéptidos inactivos.

Sus efectos son:

- disminución de la secreción de aldosterona,
- elevación de la actividad de la renina plasmática, con eliminación de la autorregulación negativa ejercida por la aldosterona,
- disminución de la resistencia periférica total 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 de forma prolongada.

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, 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 la resistencia periférica total: reducción de la poscarga.

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 la resistencia vascular periférica total,
- 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 sulfonamida con un núcleo indol, relacionado con los diuréticos tiazídicos desde un punto de vista farmacológico y actúa inhibiendo 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, incrementando de este modo la diuresis y ejerciendo una acción antihipertensiva.

Efectos farmacodinámicos

Relacionado con perindopril/indapamida:

En el hipertenso, sin tener en cuenta la edad, perindopril/indapamida ejerce un efecto antihipertensor dependiente de la dosis sobre las presiones arteriales diastólicas y sistólicas en decúbito y 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 2.5 mg / 0.625 mg 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 HVI frente 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 (-10,1g/m²) que en el grupo de enalapril (-1,1g/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 mg/ 0,625 mg y, perindopril/indapamida 4 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.

Relacionadas con perindopril:

Perindopril es activo en todos los estadios de la hipertensión arterial: leve, 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 como mínimo durante 24 horas.

El bloqueo residual del enzima convertidor de angiotensina a las 24 horas es elevado: se sitúa alrededor del 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 arterial. 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 asociación de un inhibidor del enzima convertidor de angiotensina y de un diurético tiazídico disminuye el riesgo de hipopotasemia inducida por el diurético solo.

Datos de ensayos 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 tipo 2 acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

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

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

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

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

Relacionadas con indapamida:

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 está relacionada con una mejoría de la distensibilidad arterial y con una disminución de las resistencias vasculares periféricas totales y arteriolares.

Indapamida reduce la hipertrofia ventricular izquierda.

Por encima de una cierta dosis, se alcanza una meseta de efecto antihipertensor con los diuréticos tiazídicos y afines, mientras que los acontecimientos 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 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.

Población pediátrica

No existen datos disponibles con perindopril/indapamida en niños.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Relacionadas con perindopril/indapamida

La co-administración de perindopril e indapamida no modifica sus parámetros farmacocinéticos con relación a su administración por separado.

Relacionadas con perindopril

Absorción y bioequivalencia

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 erbumina se debe administrar 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 convertidor 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 el metabolito activo, perindoprilato. Además de perindoprilato activo, perindopril produce cinco metabolitos inactivos. La concentración plasmática máxima de perindoprilato se alcanza a las 3 ó 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 de equilibrio a los 4 días.

Linealidad/no linealidad

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La eliminación de perindoprilato es más lenta en ancianos 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 del 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

La 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 %.

Metabolismo 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 el paciente con insuficiencia renal.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Perindopril/indapamida 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 aumentó los efectos tóxicos maternos en la rata (con relación a perindopril). Sin embargo, estos acontecimientos adversos se manifiestan con niveles de dosis muy superiores a los utilizados en terapéutica.

Los estudios preclínicos realizados por separado con perindopril e indapamida, no muestran potencial genotóxico, carcinogénico o teratogénico.

Los estudios de toxicidad reproductiva no han mostrado efecto embriotóxico ni teratogénico ni afectación de la fertilidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hidroxiopropilbetadex

Lactosa monohidrato

Povidona K25

Celulosa microcristalina silicificada

Sílice coloidal hidratada

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

Blíster PVC/PVDC/Alu en bolsa de Alu con desecante añadido

Periodo de validez después de la primera apertura de la bolsa:

6 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C. Conservar en embalaje original para protegerlo de la luz y humedad.

Condiciones de conservación tras la primera apertura de la bolsa:

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos se envasan en blísters Alu/Alu o en blísters de PVC/PVDC//Alu en bolsa de Alu con desecante añadido en un envase de cartón.

Tamaños de envases: 7,10, 14, 20, 28, 30, 50, 50x 1, 60, 90 y 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Perindopril/Indapamida Sandoz 2 mg/0,625 mg comprimidos EFG: 77.262

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

Fecha de la primera autorización: Marzo de 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2019

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>