

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viacorlix 7 mg/5 mg/2,5 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido recubierto con película contiene 4,75 mg de perindopril equivalentes a 7 mg de perindopril arginina, 6,935 mg de amlodipino besilato equivalentes a 5 mg de amlodipino y 2,5 mg de indapamida.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Viacorlix es un comprimido recubierto con película, de color blanco y oblongo que mide 11,5 mm de largo y 6,09 mm de ancho, grabado con en unas de sus caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Viacorlix está indicado como terapia de sustitución para el tratamiento de la hipertensión esencial en adultos ya controlados con una asociación a dosis fijas de perindopril/amlodipino e indapamida, tomados al mismo nivel de dosis.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Un comprimido recubierto con película de Viacorlix una vez al día, preferiblemente por la mañana y antes del desayuno.

La asociación a dosis fijas no es adecuada para el inicio del tratamiento.

Si se requiere un cambio de posología, se debe realizar un reajuste de las dosis de los componentes individuales.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal (ver las secciones 4.3 y 4.4)

Viacorlix está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min).

El seguimiento médico habitual incluye monitorización de la creatinina y el potasio.

Insuficiencia hepática (ver las secciones 4.3 y 4.4)

Viacorlix está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes de edad avanzada (ver las secciones 4.4 y 5.2)

Los pacientes de edad avanzada pueden ser tratados con Viacorlix si tienen la función renal normal o solo está mínimamente alterada. El seguimiento médico habitual incluye monitorización de la creatinina y el potasio.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Viacorlix en niños ni adolescentes. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Forma de administración

Via oral

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos, a inhibidores de la ECA, a los derivados de dihidropiridinas, a otras sulfamidas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1,
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min) (ver las secciones 4.2 y 4.4),
- Encefalopatía hepática o insuficiencia hepática grave,
- Hipopotasemia
- Antecedentes de angioedema relacionados con la terapia previa con IECA,
- Angioedema idiopático o hereditario,
- Segundo y tercer trimestres de embarazo (ver las secciones 4.4 y 4.6),
- Hipotensión grave,
- Shock, incluyendo shock cardiogénico,
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (por ejemplo, estenosis aórtica de grado alto),
- Insuficiencia cardiaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio,
- Uso concomitante de Viacorlix con aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (IFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver las secciones 4.5 y 5.1),
- Uso concomitante con el tratamiento de sacubitril/valsartan. Viacorlix no se debe iniciar antes de 36 horas después de la última dosis de sacubitril/valsartan (ver las 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).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias especiales

Fotosensibilidad:

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

Hipersensibilidad/Angioedema:

Se ha descrito en raras ocasiones angioedema de la cara, extremidades, labios, membranas mucosas, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, 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 Viacorlix y se debe iniciar una monitorización adecuada y continuarse hasta que haya una completa resolución de los síntomas. En aquellos casos en los que la inflamación se limitaba a la cara y los labios, el cuadro clínico desapareció generalmente sin tratamiento, aunque los antihistamínicos fueron útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema asociado a un edema laríngeo puede ser mortal. Cuando haya una afectación de la lengua, la glotis o la laringe que pueda provocar una obstrucción de las vías respiratorias, se debe administrar inmediatamente un tratamiento de emergencia. Este tratamiento puede incluir la administración de adrenalina y/o el mantenimiento de unas vías respiratorias permeables. El paciente debe estar bajo estrecha supervisión médica hasta la resolución completa y sostenida de los síntomas.

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

Se ha notificado 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 (ver sección 4.8).

La combinación de perindopril con sacubitril/valsartan está contraindicada debido al aumento de riesgo de angioedema (ver sección 4.3). El tratamiento con sacubitril/valsartan no se debe iniciar hasta 36 horas después de tomar la última dosis del tratamiento con Viacorlix. Si se interrumpe el tratamiento con sacubitril/valsartan, el tratamiento con Viacorlix no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitril/valsartan (ver las secciones 4.3 y 4.5). El uso concomitante de inhibidores de la ECA con inhibidores de la endopeptidasa neutra (EPN) (ej. racecadotril), inhibidores de mTOR (ej. sirolimus, everolimus, temsirolimus) y gliptinas (ej. linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) puede aumentar el riesgo de angioedema (ej. hinchazón de las vías respiratorias o lengua, con o sin insuficiencia respiratoria) (ver sección 4.5). Se deben tomar precauciones cuando se empieza el tratamiento de racecadotril, inhibidores de mTOR (ej. sirolimus, everolimus, temsirolimus) y gliptinas (ej. linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) en un paciente que ya esté tomando un inhibidor de la ECA.

Reacciones anafilácticas durante desensibilización

Se han comunicado casos de pacientes que experimentaban reacciones anafilactoides mientras recibían inhibidores de la ECA durante tratamientos de desensibilización (ej. veneno de himenópteros). En estos pacientes, estas reacciones se han evitado mediante la retirada temporal del inhibidor de la ECA, pero reaparecieron tras una reexposición inadvertida.

Neutropenia/Agranulocitosis/Trombocitopenia/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. Viacorlix debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con colagenosis vascular, terapia inmunosupresora, tratamiento con alopurinol o procainamida o una combinación de estos factores de riesgo, especialmente si hay una alteración renal previa. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves, de los cuales unos pocos casos no respondieron a una terapia antibiótica intensiva. Si se utiliza Viacorlix 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 (por ejemplo: dolor de garganta, fiebre).

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

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y función renal disminuida

(incluyendo insuficiencia renal aguda). Por ello no se recomienda el doble bloqueo del SRAA mediante la asociación de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren (ver las secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera absolutamente necesaria la terapia de bloqueo dual, esta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, electrolitos y presión arterial.

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

Aldosteronismo primario:

Generalmente los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden a fármacos antihipertensivos que actúan mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina. Por ello, no se recomienda el uso de este medicamento.

Embarazo:

No se debe iniciar el tratamiento con Viacorlix durante el embarazo. Excepto que se considere esencial continuar el tratamiento con Viacorlix, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se confirma el embarazo, el tratamiento con Viacorlix se debe interrumpir inmediatamente y, si se considera adecuado, se debe iniciar un tratamiento alternativo (ver las secciones 4.3 y 4.6).

Insuficiencia renal:

Viacorlix está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min) (ver sección 4.3).

El seguimiento médico habitual debe incluir la monitorización de los niveles de potasio y creatinina (ver sección 4.2).

En algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis arterial del único riñón, que han sido tratados con inhibidores de la ECA, se han observado aumentos de la urea en sangre y la creatinina sérica, normalmente reversibles tras la interrupción del tratamiento. Esto es especialmente probable en pacientes con insuficiencia renal. Si además existe hipertensión renovascular, el riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal es mayor. Algunos pacientes hipertensos sin enfermedad renovascular previa aparente han desarrollado aumentos en la urea en sangre y en la creatinina sérica, normalmente leves y transitorios, especialmente cuando perindopril se ha administrado concomitantemente con un diurético. Esto es más probable que suceda en pacientes con insuficiencia renal previa.

Amlodipino puede ser utilizado en pacientes con insuficiencia renal a dosis habituales. Los cambios en las concentraciones plasmáticas de amlodipino no están relacionados con el grado de insuficiencia renal. Amlodipino no es dializable.

Los diuréticos tiazídicos y afines son solo totalmente eficaces cuando la función renal es normal o está solo minimamente 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.

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. Esto puede conllevar a un aumento de la urea sanguínea y de la creatinina plasmática. Esta insuficiencia renal transitoria no tiene consecuencias en individuos con función renal normal, pero puede agravar una insuficiencia renal previa.

Trasplante de riñón:

No se recomienda el tratamiento con Viacorlix, debido a que no hay experiencia en cuanto a la administración de Viacorlix en pacientes con trasplante reciente de riñón.

Hipertensión renovascular:

Existe un riesgo aumentado de hipotensión e insuficiencia renal en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria del único riñón funcional que son tratados con inhibidores de la ECA (ver sección 4.3). El tratamiento con diuréticos puede ser un factor que contribuye. La pérdida de función renal puede suceder con solo cambios mínimos en la creatinina sérica incluso en pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal.

Insuficiencia hepática:

En caso de insuficiencia hepática, los diuréticos tiazídicos y afines pueden provocar, particularmente en caso de desequilibrio electrolítico, encefalopatía hepática que puede evolucionar a coma hepático. En este caso, se debe suspender inmediatamente la administración de Viacorlix.

Rara vez, los inhibidores de la ECA se han asociado con un síndrome que se inicia con una ictericia colestásica y evoluciona a una necrosis hepática fulminante y, (en ocasiones) muerte. No se comprende el mecanismo de este síndrome.

La semivida de amlodipino se prolonga y los valores AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática.

Aquellos pacientes que estén tomando Viacorlix y que desarrollen ictericia, un aumento considerable de las enzimas hepáticas o encefalopatía hepática deben suspender el tratamiento con Viacorlix y recibir un seguimiento médico apropiado (ver sección 4.8).

Pacientes de edad avanzada:

Antes de empezar el tratamiento, se deben comprobar la función renal y los niveles de potasio. El seguimiento médico debe incluir la monitorización de potasio y creatinina (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Precauciones especiales de empleo

Crisis hipertensivas:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de amlodipino en crisis hipertensivas.

Insuficiencia cardíaca:

Los pacientes con insuficiencia cardíaca deben ser tratados con precaución.

Viacorlix se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que amlodipino puede aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y la mortalidad.

Hipotensión y depleción de agua y sodio:

Los inhibidores de la ECA pueden producir una disminución de la tensión arterial. Raramente se ha observado una hipotensión sintomática en pacientes con hipertensión no complicada y es más probable que suceda en pacientes con hipovolemia debida, por ejemplo, a tratamiento diurético, dieta sin sal, diálisis, diarrea o vómitos, o bien con hipertensión grave dependiente de renina (ver las secciones 4.5 y 4.8). En pacientes con un riesgo elevado de hipotensión sintomática, se monitorizarán cuidadosamente la presión arterial, la función renal y el potasio sérico durante el tratamiento con Viacorlix.

Se deben tener en cuenta consideraciones similares en los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular en los que una disminución excesiva de la tensión arterial pudiera producir un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si se produce hipotensión, el paciente se debe colocar en posición supina y, si fuera necesario, debe recibir una infusión intravenosa de una solución de 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%). Una hipotensión transitoria no es una contraindicación para proseguir el tratamiento, que se puede reanudar generalmente sin dificultad, una vez que aumente la presión arterial tras restablecerse la volemia.

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

Estenosis de la válvula aórtica y mitral/cardiomiopatía hipertrófica

Los inhibidores de la ECA se deben utilizar con precaución en pacientes con estenosis de la válvula mitral y obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo como en el caso de estenosis aórtica o de miocardiopatía hipertrófica.

Raza:

Los inhibidores de la ECA producen un mayor porcentaje de angioedema en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas.

Los inhibidores de la ECA pueden ser menos eficaces en la disminución de la presión arterial en la población de raza negra que en las poblaciones de otras razas, posiblemente debido a una mayor prevalencia de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

Tos:

Se ha notificado tos al utilizar inhibidores de la ECA. La tos se caracteriza por ser no productiva, persistente, y desaparece al suspender el tratamiento. La tos inducida por inhibidores de la ECA se debe considerar como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Intervención quirúrgica/anestesia:

En pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que inducen hipotensión, perindopril puede bloquear la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensadora de renina. El tratamiento con Viacorlix se debe suspender un día antes de la intervención quirúrgica. Si tiene lugar hipotensión y se atribuye a este mecanismo, se puede corregir mediante aumento de la volemia.

Pacientes diabéticos:

Los niveles de glucemia deben ser controlados cuidadosamente en aquellos pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina, durante el primer mes de tratamiento con Viacorlix, particularmente en presencia de hipopotasemia (ver sección 4.5).

Fármacos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, o sustitutos de la sal que contienen potasio:

No se recomienda la combinación de Viacorlix con fármacos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, o sustitutos de la sal que contienen potasio (ver sección 4.5).

Hiperpotasemia:

Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido perindopril, los inhibidores de la ECA pueden causar hiperpotasemia porque inhiben la liberación de aldosterona. Este efecto generalmente no es significativo en pacientes con la función renal normal. Los factores de riesgo para desarrollar hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (> 70 años), diabetes mellitus, acontecimientos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardiaca aguda, acidosis metabólica y uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (ej. espironolactona, eplerenona, triamtereno, o amilorida, solos o en asociación),

suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio; o aquellos pacientes tratados con otros medicamentos asociados con aumentos del potasio sérico (p. ej. heparina, cotrimoxazol también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol, otros inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II, ácido acetilsalicílico ≥ 3 g/día, inhibidores de la COX-2 y AINES no selectivos, agentes inmunosupresores tales como ciclosporina o tacrolimus, trimetoprima) y especialmente antagonistas de la aldosterona o los antagonistas de los receptores de angiotensina. El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio, particularmente en pacientes con insuficiencia renal, puede conducir un aumento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, algunas veces mortales. Se deben usar con precaución los diuréticos ahorradores de potasio y los antagonistas de los receptores de angiotensina en pacientes que reciban inhibidores de la ECA y se monitorizará cuidadosamente el potasio sérico y la función renal. Si se considera necesario el uso concomitante de Viacorlix y de alguno de los fármacos antes mencionados, se deberán utilizar con precaución y con una monitorización frecuente del potasio sérico (ver sección 4.5).

Hipopotasemia:

La reducción del potasio con hipopotasemia constituye el riesgo principal de los diuréticos tiazídicos y afines. La hipopotasemia puede provocar trastornos musculares. Se han notificado casos de rabdomiólisis, principalmente en el contexto de una hipopotasemia grave. Se debe prevenir el riesgo de aparición de hipopotasemia ($<3,4$ mmol/l) en algunas poblaciones de alto riesgo, como los pacientes de edad avanzada, desnutridos y/o polimedicados, pacientes cirróticos con edemas y ascitis, pacientes con enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca. En estos casos, la hipopotasemia aumenta la toxicidad cardíaca de los glucósidos cardíacos y el riesgo de arritmias.

Los pacientes que presentan un intervalo QT prolongado, ya sea de origen congénito o iatrogénico, son también de riesgo. La hipopotasemia, así como la bradicardia, actúan como un factor que favorece la aparición de arritmias graves, en particular *torsades de pointes*, potencialmente mortales.

En todas las situaciones indicadas anteriormente, 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. 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.

Hipercalcemia:

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 previamente.

Se debe interrumpir el tratamiento antes de investigar la función paratiroidea.

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).

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

Las sulfonamidas o los derivados de sulfonamida son medicamentos que pueden causar una reacción idiosincrásica derivando en derrame coroideo con defecto del campo visual, una miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen la aparición aguda de una disminución de la agudeza visual o de dolor ocular y suelen producirse entre horas y semanas después del inicio del tratamiento. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede llevar a una pérdida permanente de visión. El tratamiento principal es interrumpir la toma del medicamento lo más rápido posible. Puede ser necesario considerar una atención médica urgente o tratamientos quirúrgicos si la presión intraocular

permanece descontrolada. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a la sulfonamida o a la penicilina.

Ácido úrico:

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

Deportistas:

Los deportistas deben saber que este medicamento contiene una sustancia activa que puede inducir una reacción positiva durante los controles de dopaje.

Niveles de sodio:

Viacorlix contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los datos obtenidos de ensayos clínicos han mostrado que el doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren está asociado con una mayor frecuencia de eventos adversos como hipotensión, hiperpotasemia y función renal disminuida (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un único medicamento que actúe sobre el SRAA (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema:

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

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

Medicamentos inductores de hiperpotasemia:

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

Uso concomitante contraindicado (ver sección 4.3):

Aliskiren:

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.

Uso concomitante no recomendado (ver sección 4.4):

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.

Estramustina:

Riesgo de aumento de reacciones adversas como edema angineurótico (angioedema).

Diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., triamtereno, amilorida), potasio (sales de):

Hiperpotasemia (potencialmente letal), particularmente en combinación con insuficiencia renal (efectos hiperpotasémicos aditivos). No se debe asociar inhibidores de la ECA con sustancias hiperpotasémicas, excepto en casos de hipopotasemia.

No se recomienda la combinación de Viacorlix con los medicamentos citados arriba (ver sección 4.4). No obstante, si estuviera indicado el uso concomitante, se administrarán con precaución y bajo frecuente supervisión del potasio sérico. Para el uso de espironolactona en insuficiencia cardíaca, ver más abajo.

Litio:

Durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA se han notificado aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad. No se recomienda el uso de Viacorlix con litio, pero si la asociación resulta necesaria, se deberá realizar un seguimiento cuidadoso de los niveles séricos de litio (ver sección 4.4).

Dantroleno (perfusión):

En animales se observó fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de Viacorlix que contiene amlodipino, un antagonista de los canales del calcio, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

Uso concomitante que requiere precauciones de uso:

Inducen Torsades de pointes medicamentos tales como, pero sin limitarse a:

- medicamentos antiarrítmicos clase Ia (ej. quinidina, hidroquinidina, disopiramida),
- medicamentos antiarrítmicos clase III (ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida, bretilio),
- algunos antipsicóticos:
 - fenotiazinas (ej. clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina),
 - benzamidas (ej. amilsuprida, sulpirida, sultoprida, tiaprida),
 - butirofenonas (ej. droperidol, haloperidol),
 - otros antipsicóticos (ej. pimozida),
- otros medicamentos: (ej. bepridil, cisaprida, difemanilo, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacino, moxifloxacino, vincamina IV, metadona, astemizol, terfenadina).

Aumenta el riesgo de arritmias ventriculares, especialmente *torsades de pointes* (la hipopotasemia es un factor de riesgo).

Monitorizar la hipopotasemia y, si es necesario, corregirla antes de usar esta combinación. Monitorización clínica de electrolitos plasmáticos y ECG.

En presencia de hipopotasemia, se debe utilizar sustancias que no tengan el inconveniente de causar *torsades de pointes*.

Otros productos que producen hipopotasemia: anfotericina B (vía IV), gluco y mineralocorticoides (vía sistémica), tetracosactida, laxantes estimulantes:

Aumento del riesgo de hipopotasemia (efecto aditivo).

Vigilar la potasemia y, si es necesario, corregirla. Tener en cuenta especialmente en caso de terapia concomitante con glucósidos cardiacos. Utilizar laxantes no estimulantes.

Antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales):

Los estudios epidemiológicos han sugerido que la administración concomitante de inhibidores de la ECA y fármacos antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales) puede incrementar el efecto hipoglucémico con riesgo de hipoglucemia. Este fenómeno es más probable que ocurra durante las primeras semanas del tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal.

Baclofeno:

Aumento del efecto antihipertensor. Monitorizar la presión arterial, la función renal y ajustar la dosis del medicamento antihipertensivo, si es necesario.

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 presión arterial después del inicio del tratamiento con un inhibidor 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 Viacorlix.

En hipertensión arterial, cuando un tratamiento previo con diuréticos puede haber ocasionado hipovolemia/hiponatremia, se debe interrumpir el diurético antes de iniciar el tratamiento con Viacorlix, en cuyo caso, se podrá posteriormente readministrar un diurético no ahorrador de potasio.

La función renal (niveles de creatinina) se debe monitorizar durante las primeras semanas del tratamiento con Viacorlix.

Diuréticos ahorradores de potasio (eplerenona, espironolactona, triamtereno, amilorida):

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-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 de esta combinación.

Antes de iniciar la asociación, comprobar la ausencia de hiperpotasemia e insuficiencia renal.

Se recomienda una cuidadosa supervisión de la potasemia y la creatinemia en el primer mes de tratamiento una vez a la semana al principio y, después mensualmente.

Mientras que las asociaciones racionales son útiles en algunos pacientes, aún se puede producir hipopotasemia o hiperpotasemia especialmente en pacientes con insuficiencia renal o diabetes. Se debe controlar la potasemia y el ECG y, si fuera necesario, adaptar el tratamiento.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (incluido el ácido acetilsalicílico en dosis \geq 3 g/día):

Cuando los inhibidores de la ECA e indapamida se administran simultáneamente con antiinflamatorios no esteroideos (es decir ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias, inhibidores de la COX-2 y AINES no selectivos), puede tener lugar una reducción del efecto antihipertensivo. El uso concomitante de Viacorlix y AINES puede llevar a un aumento del riesgo 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 se debe considerar un seguimiento de la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante y, posteriormente, de forma periódica.

Inductores del CYP3A4:

Tras la administración conjunta de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe controlar la presión arterial y considerar el ajuste de la dosis durante y después de la medicación concomitante, particularmente con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, *Hypericum perforatum*).

Inhibidores del CYP3A4:

El uso concomitante de amlodipino con inhibidores potentes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino. La traducción clínica de estos cambios farmacocinéticos puede ser más pronunciada en los pacientes de edad avanzada. Por tanto, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis de Viacorlix.

Existe un riesgo aumentado de hipotensión en pacientes que están recibiendo claritromicina con amlodipino. Se recomienda una cuidadosa observación de los pacientes cuando se administra conjuntamente amlodipino con claritromicina.

Preparaciones con digitálicos:

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

Alopurinol:

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

Uso concomitante que requiere precaución:

Medicamentos antihipertensivos (tales como beta-bloqueantes) y vasodilatadores, antidepresivos afines a la imipramina y neurolépticos:

El uso concomitante de estos medicamentos puede aumentar los efectos hipotensores de Viacorlix y el riesgo de hipotensión ortostática (efecto aditivo).

El uso concomitante con nitroglicerina y otros nitratos, u otros vasodilatadores, puede producir una mayor reducción de la presión arterial y por tanto se debe considerar con precaución.

Metformina:

Aumento del riesgo de la acidosis láctica inducida por metformina debido a la posibilidad de insuficiencia renal funcional asociada con los diuréticos y, en particular, con los diuréticos del asa. No usar metformina cuando la creatinemia es mayor de 15 mg/litro (135 micromoles/litro) en hombres y 12 mg/litro (110 micromoles/litro) en mujeres.

Antidepresivos tricíclicos/Antipsicóticos/Anestésicos:

El uso concomitante de ciertos medicamentos anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con Viacorlix puede producir una mayor reducción de la presión arterial.

Simpaticomiméticos:

Los simpaticomiméticos pueden disminuir los efectos antihipertensivos de Viacorlix.

Corticoides, tetracosactida:

Disminución del efecto antihipertensor (retención hidrosalina debida a los corticoides).

Alfa bloqueantes (prazosina, alfuzosina, doxazosina, tamsulosina, terazosina):

Aumento del efecto antihipertensivo y aumento del riesgo de hipotensión ortostática.

Inhibidores de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR):

Los inhibidores de mTOR tales como sirolimus, temsirolimus y everolimus son sustratos de CYP3A. Amlodipino es un inhibidor débil de CYP3A. El uso concomitante de inhibidores de mTOR con amlodipino puede aumentar la exposición de los inhibidores de mTOR.

Amifostina:

Puede potenciar el efecto antihipertensivo de amlodipino.

Oro:

Raramente se han descrito reacciones nitritoides (los síntomas incluyen rubefacción facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes tratados con oro por vía inyectable (aurotiomalato de sodio) y en tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA incluyendo perindopril.

Medios de contraste yodados:

En caso de deshidratación provocada por diuréticos, existe mayor 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.

Tacrolimus:

Existe un riesgo de aumento de los niveles de tacrolimus en sangre cuando se administra conjuntamente con amlodipino y riesgo de aumento de la creatininemia sin modificación de los niveles circulantes de ciclosporina, incluso en ausencia de depleción hidrosalina cuando se administra conjuntamente con indapamida.

Para evitar la toxicidad de tacrolimus, la administración de Viacorlix en pacientes tratados con tacrolimus requiere la monitorización de los niveles sanguíneos de tacrolimus y un ajuste de la dosis de tacrolimus cuando sea necesario.

Ciclosporina:

Riesgo de aumento de la creatininemia sin modificación de los niveles circulantes de ciclosporina cuando se administra conjuntamente con indapamida, incluso en ausencia de depleción hidrosalina.

No se han realizado estudios de interacción de fármaco con ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos o en otras poblaciones, a excepción de pacientes con trasplante renal, donde se observaron aumentos variables de la concentración mínima de ciclosporina (media 0% - 40%). Se debe considerar la monitorización de los niveles de ciclosporina en los pacientes con trasplante renal que estén tomando amlodipino, y se deben realizar reducciones de la dosis de ciclosporina según sea necesario.

Pomelo:

No se recomienda la administración de Viacorlix con pomelo o zumo de pomelo debido a que puede aumentar la biodisponibilidad del amlodipino en algunos pacientes dando lugar a un aumento de su efecto antihipertensivo.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Debido a los efectos de los componentes individuales de esta asociación sobre el embarazo y la lactancia: Viacorlix no está recomendado durante el primer trimestre de embarazo. Viacorlix está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres de embarazo.

Viacorlix no está recomendado durante la lactancia. Por tanto se debe tomar una decisión entre abandonar la lactancia o interrumpir el tratamiento con Viacorlix, 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 las secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica relativa al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. A menos que se considere indispensable la continuación del tratamiento con inhibidores de la ECA, 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 inhibidores de la ECA y, si se considera adecuado, se debe iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a inhibidores de la ECA 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 inhibidores de la ECA desde el segundo trimestre del embarazo.

Se debe ejercer una observación estrecha en relación a hipotensión en lactantes cuyas madres hayan tomado inhibidores de la ECA (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Asociado con indapamida:

No existen datos o son muy limitados (menos de 300 embarazadas) 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 feto-placentaria y retraso del crecimiento. Además, se han notificado casos raros de hipoglucemia y trombocitopenia en neonatos tras exposición próxima a término.

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos sobre la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Lactancia

Viacorlix no está recomendado 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 durante la lactancia en lactantes neonatos o prematuros.

Asociado a amlodipino:

Amlodipino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con un rango intercuartil del 3 al 7 %, con un máximo del 15 %. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes.

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 e hipopotasemia. No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes.

La 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 leche materna.

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.

Asociado a amlodipino:

Se han notificado casos de cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides en algunos pacientes tratados con bloqueantes de los canales de calcio. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios con Viacorlix sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Perindopril, amlodipino e indapamida pueden tener un efecto leve o moderado sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas. Si el paciente presenta mareos, dolor de cabeza, fatiga, abatimiento o náuseas, la capacidad de reacción puede verse afectada.

Por tanto, la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas puede verse alterada. Se recomienda precaución con Viacorlix especialmente al inicio del tratamiento.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas que se han notificado más frecuentemente con perindopril, amlodipino e indapamida administrados por separado son: hipopotasemia, edema, mareo, dolor de cabeza, parestesia, somnolencia, disgeusia, alteraciones visuales, diplopía, acúfenos, vértigo, palpitaciones, rubefacción, hipotensión (y efectos relacionados con la hipotensión), tos, disnea, alteraciones gastrointestinales (dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, náuseas, dispepsia, vómitos), alteración del tránsito intestinal, prurito, erupción cutánea, erupción maculopapular, espasmos musculares, hinchazón en las articulaciones (tobillos hinchados), astenia y fatiga.

Listado tabulado de reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas han sido observadas durante el tratamiento con perindopril, amlodipino o indapamida administrados por separado y clasificadas por órganos según el sistema MedDRA y con 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 MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Perindopril	Amlodipino	Indapamida
Infecciones e infestaciones	Rinitis	Muy raras	Poco frecuentes	-
Trastornos endocrinos	Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).	Raras	-	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Eosinofilia	Poco frecuentes*	-	-
	Agranulocitosis (ver	Muy raras	-	Muy raras

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Perindopril	Amlodipino	Indapamida
	sección 4.4)			
	Anemia aplásica	-	-	Muy raras
	Pancitopenia	Muy raras	-	-
	Leucopenia (ver sección 4.4)	Muy raras	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	Muy raras
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	-	Muy raras	Frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia (ver sección 4.4)	-	-	Frecuentes
	Hipoglucemia (ver las secciones 4.4 y 4.5)	Poco frecuentes*	-	-
	Hiperpotasemia reversible tras la retirada (ver sección 4.4)	Poco frecuentes*	-	-
	Hiponatremia (ver sección 4.4)	Poco frecuentes*	-	Poco frecuentes
	Hipocloremia	-	-	Raras
	Hipomagnesemia	-	-	Raras
	Hiperglucemia	-	Muy raras	Frecuencia no conocida
	Hipercalcemia	-	-	Muy raras
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	-	Poco frecuentes	-
	Alteración del humor (incluyendo ansiedad)	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-
	Depresión	Poco frecuentes*	Poco frecuentes	-
	Trastorno del sueño	Poco frecuentes	-	-
	Estado de confusión	Muy raras	Raras	-
Trastornos del sistema nervioso	Mareo (especialmente al principio del tratamiento)	Frecuentes	Frecuentes	-
	Dolor de cabeza (especialmente al principio del tratamiento)	Frecuentes	Frecuentes	Raras
	Paraestesia	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
	Somnolencia (especialmente al principio del tratamiento)	Poco frecuentes*	Frecuentes	-
	Hipoestesia	-	Poco frecuentes	-
	Disgeusia	Frecuentes	Poco frecuentes	-

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Perindopril	Amlodipino	Indapamida
	Temblor	-	Poco frecuentes	-
	Síncope	Poco frecuentes*	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
	Hipertonía	-	Muy raras	-
	Neuropatía periférica	-	Muy raras	-
	Accidente cerebrovascular posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4)	Muy raras	-	-
	Trastornos extrapiramidales (síndrome extrapiramidal)	-	Frecuencia no conocida	-
	Trastornos oculares	Alteraciones visuales	Frecuentes	Frecuentes
	Diplopía	-	Frecuentes	-
	Glaucoma de ángulo cerrado agudo	-	-	Frecuencia no conocida
	Derrame coroideo	-	-	Frecuencia no conocida
	Miopía	-	-	Frecuencia no conocida
	Visión borrosa	-	-	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos	Frecuentes	Poco frecuentes	-
	Vértigo	Frecuentes	-	Raras
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Poco frecuentes*	Frecuentes	-
	Taquicardia	Poco frecuentes*	-	-
	Angina de pecho (ver sección 4.4)	Muy raras	-	-
	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	Muy raras	Poco frecuentes	Muy raras
	Infarto de miocardio, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en los pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4)	Muy raras	Muy raras	-
	<i>Torsade de pointes</i> (potencialmente mortal) (ver las	-	-	Frecuencia no conocida

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Perindopril	Amlodipino	Indapamida
	secciones 4.4 y 4.5)			
Trastornos vasculares	Rubefacción	Raras*	Frecuentes	-
	Hipotensión (y efectos relacionados con la hipotensión) (ver sección 4.4)	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras
	Vasculitis	Poco frecuentes*	Muy raras	-
	Fenómeno de Raynaud	Frecuencia no conocida	-	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Frecuentes	Poco frecuentes	-
	Disnea	Frecuentes	Frecuentes	-
	Broncoespasmo	Poco frecuentes	-	-
	Neumonía eosinofílica	Muy raras	-	-
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Frecuentes	Frecuentes	-
	Estreñimiento	Frecuentes	Frecuentes	Raras
	Diarrea	Frecuentes	Frecuentes	-
	Dispepsia	Frecuentes	Frecuentes	-
	Náuseas	Frecuentes	Frecuentes	Raras
	Vómitos	Frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Sequedad de boca	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Raras
	Alteración del tránsito intestinal	-	Frecuentes	-
	Hiperplasia gingival	-	Muy raras	-
	Pancreatitis	Muy raras	Muy raras	Muy raras
Gastritis	-	Muy raras	-	
Trastornos hepato biliares	Hepatitis citolítica o colestásica (ver sección 4.4)	Muy raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
	Ictericia	-	Muy raras	-
	Función hepática anormal	-	-	Muy raras
	Posibilidad de aparición de encefalopatía hepática en caso de insuficiencia hepática (ver las secciones 4.3 y 4.4)	-	-	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Frecuentes	Poco frecuentes	-
	Erupción cutánea	Frecuentes	Poco frecuentes	-
	Exantema	-	Poco frecuentes	-
	Erupción maculopapular	-	-	Frecuentes
	Urticaria (ver sección 4.4)	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras
	Angioedema de la cara, extremidades, labios, membranas mucosas, lengua,	Poco frecuentes	Muy raras	Muy raras

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Perindopril	Amlodipino	Indapamida
	glotis y/o laringe (ver sección 4.4)			
	Alopecia	-	Poco frecuentes	-
	Púrpura	-	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Cambio de color de la piel	-	Poco frecuentes	-
	Hiperhidrosis	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-
	Reacciones de fotosensibilidad (ver sección 4.4)	Poco frecuentes*	Muy raras	Frecuencia no conocida
	Pemfigoide	Poco frecuentes*	-	-
	Empeoramiento de la psoriasis	Raras	-	-
	Eritema multiforme	Muy raras	Muy raras	-
	Síndrome Stevens-Johnson	-	Muy raras	Muy raras
	Dermatitis exfoliativa	-	Muy raras	-
	Necrolisis epidérmica tóxica	-	Frecuencia no conocida	Muy raras
	Edema de Quincke	-	Muy raras	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	Frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida
	Hinchazón en las articulaciones (tobillos hinchados)	-	Frecuentes	-
	Artralgia	Poco frecuentes*	Poco frecuentes	-
	Debilidad muscular	-	-	Frecuencia no conocida
	Mialgia	Poco frecuentes*	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
	Rabdomiólisis	-	-	Frecuencia no conocida
	Dolor de espalda	-	Poco frecuentes	-
	Posible empeoramiento del lupus eritematoso diseminado agudo preexistente	-	-	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	Alteraciones de la micción	-	Poco frecuentes	-
	Nicturia	-	Poco frecuentes	-
	Polaquiuria	-	Poco frecuentes	-
	Anuria/Oliguria	Raras*	-	-
	Fallo renal agudo	Raras	-	-
	Insuficiencia renal	Poco frecuentes	-	Muy raras
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Ginecomastia	-	Poco frecuentes	-

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Perindopril	Amlodipino	Indapamida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Frecuentes	Frecuentes	-
	Fatiga	-	Frecuentes	Raras
	Edema	-	Muy Frecuentes	-
	Edema periférico	Poco frecuentes*	-	-
	Dolor torácico	Poco frecuentes*	Poco frecuentes	-
	Dolor	-	Poco frecuentes	-
	Malestar general	Poco frecuentes*	Poco frecuentes	-
	Pirexia	Poco frecuentes*	-	-
Exploraciones complementarias	Aumento de peso	-	Poco frecuentes	-
	Pérdida de peso	-	Poco frecuentes	-
	Urea elevada en sangre	Poco frecuentes*	-	-
	Creatinina elevada en sangre	Poco frecuentes*	-	-
	Bilirrubina elevada en sangre	Raras	-	-
	Enzimas hepáticas aumentadas	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
	Disminución de la hemoglobina y disminución del hematocrito (ver sección 4.4)	Muy raras	-	-
	QT prolongado en electrocardiograma (ver las secciones 4.4 y 4.5)	-	-	Frecuencia no conocida
	Ácido úrico elevado en sangre	-	-	Frecuencia no conocida
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Caída	Poco frecuentes*	-	-

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Durante los estudios de fase II y III en los que se comparaba indapamida 1,5 mg y 2,5 mg, el análisis de potasio en plasma mostró un efecto de indapamida dosis dependiente:

- Indapamida 1,5 mg: se observó una concentración de potasio en plasma <3,4 mmol/l en el 10% de los pacientes y < 3,2 mmol/l en el 4% de los pacientes después de 4 a 6 semanas de tratamiento. Después de 12 semanas de tratamiento, la disminución media de potasio en plasma fue de 0,23 mmol/l.

- Indapamida 2,5 mg: se observó una concentración de potasio en plasma $<3,4$ mmol/l en el 25% de los pacientes y $<3,2$ mmol/l en el 10% de los pacientes después de 4 a 6 semanas de tratamiento. Después de 12 semanas de tratamiento, la disminución media de potasio en plasma 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: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

No hay experiencia de sobredosis con Viacorlix.

Perindopril

Los datos disponibles respecto a sobredosis en humanos son limitados.

Síntomas:

Los síntomas asociados con una sobredosis por inhibidores de la ECA pueden incluir hipotensión, shock circulatorio, alteraciones de electrolitos, fallo renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareo, ansiedad y tos.

Tratamiento:

El tratamiento recomendado para una sobredosis es una perfusión intravenosa de una solución salina normal. Si aparece hipotensión, se debe colocar al paciente en posición de shock. Si está disponible, se puede valorar el tratamiento con una perfusión de angiotensina II y/o catecolaminas por vía intravenosa. Perindopril se puede eliminar de la circulación sistémica por hemodiálisis (ver sección 4.4). Está indicado el uso de marcapasos para una bradicardia resistente al tratamiento. Se deben monitorizar de forma continua los signos vitales, electrolitos séricos y la concentración de creatinina.

Amlodipino

La experiencia con sobredosis intencionada en humanos es limitada.

Síntomas:

Los datos disponibles sugieren que una sobredosis grave puede provocar excesiva vasodilatación periférica y posiblemente, taquicardia refleja. Se ha notificado hipotensión sistémica marcada y probablemente prolongada que puede llegar incluso al shock con resultado de muerte.

En raras ocasiones se ha notificado edema pulmonar no cardiogénico como consecuencia de una sobredosis de amlodipino que puede manifestarse con un inicio tardío (24-48 horas después de la ingestión) y requerir soporte ventilatorio. Las medidas de reanimación tempranas (incluida la sobrecarga de líquidos) para mantener la perfusión y el gasto cardíaco pueden ser factores precipitantes.

Tratamiento:

La hipotensión clínicamente significativa, debida a una sobredosis de amlodipino, requiere medidas de apoyo cardiovasculares activas, incluida la monitorización frecuente de las funciones cardíaca y respiratoria, la elevación de las extremidades y el control del volumen circulante y de la excreción de orina.

La administración de vasoconstrictores puede ser útil para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre que su administración no esté contraindicada. La administración intravenosa de gluconato de calcio puede ser de ayuda para revertir los efectos del bloqueo de los canales del calcio.

El lavado gástrico puede ser útil en algunos casos. La administración de carbón activado en voluntarios sanos, hasta dos horas después de la administración de 10 mg de amlodipino, ha demostrado reducir de forma significativa la absorción de amlodipino.

Como amlodipino se une en una elevada proporción a las proteínas plasmáticas, no es probable que la diálisis aporte beneficio alguno.

Indapamida

Síntomas:

La indapamida no ha mostrado toxicidad hasta una dosis de 40 mg, es decir, 16 veces la dosis terapéutica. Los signos de intoxicación aguda se manifiestan sobre todo como alteraciones hidroelectrolíticas (hiponatremia, hipopotasemia). A nivel clínico, es posible la aparición de náuseas, vómitos, hipotensión, calambres, vértigo, adormecimiento, confusión, poliuria u oliguria que puede originar una anuria (por hipovolemia).

Tratamiento:

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes que actúan en el sistema renina-angiotensina, inhibidores de la ECA, otras combinaciones, perindopril, amlodipino e indapamida, código ATC: C09BX01.

Viacorlix es la asociación de tres componentes antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión. Perindopril, sal de arginina, es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, amlodipino, un bloqueante de los canales de calcio del grupo de las dihidropiridinas e indapamida es un diurético clorosulfonamida.

Las propiedades farmacológicas de Viacorlix derivan de las de cada uno de los componentes tomados por separado. La combinación de estas sustancias tiene un efecto antihipertensivo aditivo.

Mecanismo de acción

Perindopril:

El perindopril es un inhibidor de la enzima que transforma la angiotensina I en angiotensina II (Enzima Convertidora de Angiotensina ECA). La enzima convertidora o kinasa, es una exopeptidasa que permite la transformación de angiotensina I en la sustancia vasoconstrictora angiotensina II; y que causa la degradación del vasodilatador bradiquinina en un heptapéptido inactivo. La inhibición de la ECA determina un descenso de la angiotensina II plasmática que aumenta la actividad de la renina plasmática (por inhibición de la autorregulación negativa de la liberación de renina) y disminuye la secreción de aldosterona. Como la ECA inactiva la bradiquinina, su inhibición también aumenta la actividad de los

sistemas locales y circulantes de calicreína-cinina (y, en consecuencia la activación del sistema de prostaglandinas). Es posible que este mecanismo contribuya al efecto hipotensor de los inhibidores de la ECA y sea responsable, en parte, de algunos de sus efectos adversos (ej. tos).

Perindopril actúa a través de su metabolito activo, perindoprilato. Los otros metabolitos no muestran inhibición de la actividad *in vitro* de la ECA.

Amlodipino:

El amlodipino es un inhibidor del flujo de entrada de los iones de calcio, del grupo de las dihidropiridinas (bloqueante de los canales lentos del calcio o antagonista de los iones calcio) que inhibe la entrada transmembranaria de calcio en el músculo liso vascular y cardiaco.

Indapamida:

La indapamida es una sulfonamida no tiazídica con un anillo indol, que pertenece a la familia de los diuréticos. A una dosis de 2,5 mg al día, la indapamida ejerce una actividad antihipertensiva prolongada en pacientes hipertensos.

Efectos farmacodinámicos

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 de la enzima convertidora 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.

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

En caso de necesidad, la adición de un diurético tiazídico produce una sinergia de tipo aditivo.

La asociación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y de un diurético tiazídico disminuye el riesgo de hipopotasemia inducida por el diurético solo.

Amlodipino:

El mecanismo de acción antihipertensivo de amlodipino se debe a un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular. No se ha determinado totalmente el mecanismo exacto por el que amlodipino alivia la angina de pecho, pero amlodipino reduce la carga isquémica total mediante las dos siguientes acciones:

Amlodipino dilata las arteriolas periféricas, reduciendo así la resistencia periférica total (postcarga), frente a la que trabaja el corazón. Como la frecuencia cardíaca permanece estable, se reduce el consumo de energía del miocardio, así como las necesidades de aporte de oxígeno del corazón.

El mecanismo de acción de amlodipino también probablemente implica la dilatación de las grandes arterias coronarias, así como de las arteriolas coronarias, tanto en las zonas normales, como en las isquémicas. Esta dilatación aumenta el aporte de oxígeno al miocardio en pacientes con espasmo de las arterias coronarias (angina variante o de Prinzmetal).

En pacientes hipertensos, una administración diaria de amlodipino reduce de forma clínicamente significativa la presión arterial, tanto en posición supina como estando de pie, a lo largo de 24 horas. Debido a su lento inicio de acción, la hipotensión aguda no es una característica de la administración de amlodipino.

Amlodipino no se ha relacionado con ningún efecto metabólico adverso ni con alteraciones de los lípidos plasmáticos y es adecuado para su administración a pacientes con asma, diabetes y gota.

Indapamida:

La indapamida, en monoterapia, ejerce un efecto antihipertensivo 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 arteriolas.

Indapamida reduce la hipertrofia ventricular izquierda.

Por encima de una cierta dosis de diuréticos tiazídicos y afines, se alcanza una meseta de efecto antihipertensivo, mientras que los efectos adversos continúan aumentando. En caso de que el tratamiento no resulte eficaz, no hay que aumentar las dosis.

Por otro lado, se ha demostrado en pacientes hipertensos que la 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.

Eficacia clínica y seguridad

Perindopril/Amlodipino

El ensayo ASCOT-BPLA se diseñó para comparar 2 estrategias de tratamiento antihipertensivo (amlodipino \pm perindopril *versus* atenolol \pm bendroflumetiazida) en la prevención de eventos de enfermedad coronaria en 19.257 pacientes hipertensos que no tienen antecedentes de enfermedad coronaria y tienen al menos otros 3 factores de riesgo cardiovascular.

La variable principal era una combinación de infarto de miocardio no mortal y enfermedad coronaria mortal. El estudio se interrumpió prematuramente debido a una reducción significativa de la mortalidad en el grupo de amlodipino en comparación con el grupo de atenolol.

El régimen de amlodipino \pm perindopril redujo la presión arterial braquial con mayor eficacia que el régimen basado en atenolol, con una diferencia sistólica media en el ensayo de 2,7 mmHg ($p < 0,0001$) y una diferencia diastólica de 1,9 mmHg ($p < 0,0001$). En comparación con el régimen basado en atenolol, la terapia con amlodipino \pm perindopril redujo el riesgo de infarto de miocardio no mortal (IM) + enfermedad coronaria mortal en un 10%, cuando se incluyó el IM silente en un 13% ($p=0,04$); los eventos coronarios en un 13% ($p=0,007$); los eventos y procedimientos cardiovasculares en un 16% ($p < 0,0001$); la mortalidad por todas las causas en un 11% ($p=0,02$); la mortalidad cardiovascular en un 24% ($p=0,001$); el accidente

cerebrovascular mortal y no mortal en un 23% ($p=0,0003$); el desarrollo de diabetes mellitus en un 30% ($p<0,0001$); el desarrollo de insuficiencia renal en un 15% ($p=0,02$); la insuficiencia cardíaca mortal y no mortal en un 16% (NS).

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con un comparador activo, de 6 meses de duración, 1.774 pacientes con hipertensión leve a moderada recibieron bien perindopril 3,5 mg/amlodipino 2,5 mg, que se aumentó a 7 mg/5 mg, y a 14 mg/10 mg, después a 14 mg/10 mg combinado con indapamida 1,5 mg, o un tratamiento basado en valsartan-amlodipino (valsartan 80 mg que se aumentó a 160 mg y a valsartan/amlodipino 160 mg/5 mg, y después a valsartan/amlodipino 160 mg/10 mg).

A los 3 meses, la estrategia de tratamiento con perindopril/amlodipino mostró una reducción media clínicamente y estadísticamente significativa de PAS/PAD (25,9/16,9 mmHg) en comparación con la estrategia de tratamiento con valsartan-amlodipino (23,6/15,5 mmHg) ($p<0,001$ para todas las comparaciones).

La presión arterial se controló en el 56,4% de los pacientes tratados con la estrategia de perindopril/amlodipino *versus* 49,0% con la estrategia valsartan-amlodipino ($p=0,002$), y el porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento fue del 87,4% *versus* 81,6%, respectivamente ($p<0,001$).

La superioridad de la estrategia de perindopril/amlodipino sobre la estrategia valsartan-amlodipino en la reducción de la presión arterial y en la tasa de pacientes que responden al tratamiento se observó desde un mes y se mantuvo en cada visita hasta los 6 meses.

Los resultados se confirmaron mediante un monitor de presión arterial automático durante 24 horas (ABPM) en un subgrupo de 1.029 pacientes. A los 3 meses y 6 meses, la disminución de la PAS y PAD medias durante 24 horas, fue mayor con la estrategia de perindopril/amlodipino (15,5/9,4 mmHg y 17/10,4 mmHg, respectivamente) en comparación con la estrategia valsartan-amlodipino (12,7/8,0 mmHg y 14,7/9,2 mmHg, respectivamente) ($p\leq 0,001$).

En el seguimiento abierto, de 8 meses de duración, en 1.554 pacientes, el perfil de seguridad de perindopril/amlodipino fue similar a los perfiles de seguridad de perindopril y amlodipino.

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con un comparador activo, de 9 meses de duración, 3.270 pacientes con hipertensión leve a grave recibieron bien perindopril /amlodipino 3,5 mg/2,5 mg, que se aumentó a 7 mg/5 mg, a 14 mg/5 mg, y después a 14 mg/10 mg, o un tratamiento basado en irbesartan-hidroclorotiazida (irbesartan 150 mg, después irbesartan/hidroclorotiazida 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg y 300 mg/25 mg).

La proporción de pacientes con presión arterial controlada aumentó de manera estadísticamente significativa con cada una de las dosis de perindopril/amlodipino durante cada periodo de evaluación ($p<0,001$ hasta 3 meses, y $p\leq 0,003$ hasta 6 meses).

Después de 6 meses de tratamiento, la reducción media de la presión arterial fue similar en el grupo de perindopril/amlodipino (22,0/10,1 mmHg) y en el grupo de irbesartan-hidroclorotiazida (22,5/9,6 mmHg) para ambas PAS ($p=0,116$) y PAD ($p=0,050$).

Las reacciones adversas más frecuentes en los ensayos clínicos fueron mareo, tos y edema.

Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos estaban en consonancia con las anticipadas por los perfiles de seguridad de los componentes perindopril y amlodipino.

Perindopril/indapamida:

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 terbutilamina 2 mg (equivalente a 2,5 mg perindopril arginina)/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 terbutilamina (equivalente a 10 mg perindopril arginina) 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 terbutilamina 2 mg (equivalente a 2,5 mg perindopril arginina)/indapamida 0,625 mg (frente al 20 % con enalapril 10 mg).

Al final del tratamiento, el IMVI había disminuido significativamente más en el grupo de 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 (IC 95% (-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 de perindopril/indapamida 2,5mg/0,625mg y perindopril/indapamida 5mg/1,25mg.

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

El estudio ADVANCE fue un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado, factorial 2x2 diseñado para determinar los beneficios de la reducción de la presión arterial con la combinación fija de perindopril/indapamida *versus* placebo añadido al tratamiento estándar actual (comparación doble ciego) y de una estrategia de control intensivo de la glucosa basada en gliclazida de liberación modificada (objetivo HbA1c de 6,5% o inferior) *versus* control estándar de glucosa (diseño PROBE, de sus siglas en inglés: *Prospective Randomised Open study with Blinded Evaluation* [Estudio prospectivo aleatorizado abierto con evaluación ciega]) sobre eventos mayores microvasculares y macrovasculares en pacientes con diabetes tipo 2.

El objetivo primario combinado de eventos mayores macrovasculares (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal) y microvasculares (nefropatía nueva o empeoramiento de la misma y enfermedad ocular).

En total, 11.140 pacientes diabéticos tipo 2 (valores medios: edad 66 años, IMC 28 kg/m², duración de la diabetes 8 años, HbA1c 7,5% y PAS/PAD 145/81 mmHg) participaron en el estudio. Entre ellos, el 83% eran hipertensos, el 32% y el 10% presentaban antecedentes de enfermedad macro- o microvascular respectivamente y el 27% tenían microalbuminuria. Los tratamientos concomitantes incluyeron medicamentos reductores de la presión arterial (75%), medicamentos hipolipemiantes (35%, principalmente estatinas 28%), aspirina u otros antiagregantes plaquetarios (47%).

Después de un período inicial de 6 semanas con la combinación abierta de perindopril/indapamida y el tratamiento habitual para reducir la glucosa, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a placebo (n=5571) o a la combinación de perindopril/indapamida (n = 5569).

Después de una duración media de seguimiento de 4,3 años, el tratamiento con perindopril/indapamida produjo una reducción significativa del riesgo relativo del 9% en la variable principal (IC 95% [0,828, 0,996], p=0,041).

Este beneficio fue originado por una reducción significativa del riesgo relativo del 14% en la mortalidad total (IC 95% [0,75; 0,98], p=0,025), del 18% en muertes cardiovasculares (IC 95% [0,68; 0,98], p=0,027) y del 21% en acontecimientos renales totales (IC 95% [0,74; 0,86], p<0,001) en el grupo de perindopril/indapamida en comparación con el grupo placebo.

En el subgrupo de interés de los pacientes hipertensos, hubo una reducción del riesgo relativa del 9% en la combinación de eventos mayores macrovasculares y microvasculares en el grupo de perindopril/indapamida en comparación con el grupo placebo (IC 95% [0,82; 1,00], p=0,052).

También hubo una reducción significativa del riesgo relativo del 16% en la mortalidad total (IC 95% [0,73; 0,97], p=0,019), del 20% en muertes cardiovasculares (IC 95% [0,66; 0,97], p=0,023) y del 20% en acontecimientos renales totales (IC 95% [0,73; 0,87], p<0,001) en el grupo de perindopril/indapamida en comparación con el grupo placebo.

Los beneficios de la estrategia de reducción de la presión arterial fueron independientes de los observados con la estrategia de control intensiva de glucosa.

Amlodipino:

Se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, de morbi-mortalidad llamado ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*), en el que se compararon los nuevos tratamientos: 2,5-10 mg/día de amlodipino (bloqueante de los canales del calcio) o 10-40 mg/día de lisinopril (inhibidor de ECA) como tratamientos de primera línea frente al diurético tiazídico, 12,5-25 mg/día de clortalidona en hipertensión leve a moderada.

Se aleatorizó y se siguió un total de 33.357 pacientes de 55 años o más durante una media de 4,9 años. Los pacientes tenían al menos un factor adicional de riesgo de cardiopatía coronaria, incluyendo: infarto de miocardio o accidente cerebrovascular previos (> 6 meses antes de la inclusión) u otras enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas documentadas (en total 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), HDL-C <35 mg/dl (11,6%), hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada por electrocardiograma o ecocardiograma (20,9%), tabaquismo (21,9%).

El objetivo primario era una combinación de enfermedad coronaria mortal o infarto de miocardio no mortal. No hubo diferencia significativa en el objetivo primario entre el tratamiento basado en amlodipino y el tratamiento basado en clortalidona: RR 0,98 IC 95% (0,90-1,07) p = 0,65. Entre los objetivos secundarios, la incidencia de insuficiencia cardiaca (componente de un objetivo combinado cardiovascular) fue significativamente mayor en el grupo de amlodipino en comparación con el grupo de clortalidona (10,2% *versus* 7,7%, RR 1,38, IC 95% [1,25-1,52] p <0,001). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas entre el tratamiento basado en amlodipino y el tratamiento basado en la clortalidona. RR 0,96 IC 95% [0,89-1,02], p = 0,20.

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 son relevantes para otros inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, 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.

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

Población pediátrica

No existen datos disponibles con Viacorlix en niños.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con esta asociación a dosis fijas en todos los grupos de la población pediátrica en hipertensión (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Viacorlix:

La coadministración de perindopril/amlodipino e indapamida no modifica sus propiedades farmacocinéticas con relación a su administración por separado.

Perindopril:

Absorción

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

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

Dado que la ingesta de alimentos disminuye la conversión a perindoprilato, y por tanto la biodisponibilidad, perindopril arginina se debe administrar por vía oral en una única dosis diaria por la mañana antes del desayuno.

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

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.

Eliminación

El 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.

Amlodipino:

Absorción, distribución y unión a proteínas plasmáticas

Después de la administración oral de dosis terapéuticas, amlodipino se absorbe bien, alcanzando concentraciones máximas en la sangre a las 6-12 horas de la administración. La biodisponibilidad absoluta ha sido estimada entre el 64 y el 80%. El volumen de distribución es aproximadamente de 21 l/kg. En estudios in vitro se ha demostrado que aproximadamente un 97,5% del amlodipino circulante se une a proteínas plasmáticas.

La biodisponibilidad de amlodipino no se ve afectada por la ingesta de alimentos.

Biotransformación y eliminación

La semivida de eliminación plasmática efectiva es de aproximadamente 35-50 horas, y permite la administración una vez al día. Amlodipino se metaboliza ampliamente en el hígado hasta metabolitos inactivos, eliminándose por la orina hasta el 10% del fármaco inalterado y el 60% de los metabolitos.

Indapamida:

Absorción

La indapamida se absorbe rápida y completamente después de la administración por vía oral. La concentración plasmática máxima se alcanza después de 1 a 2 horas.

Distribución

La indapamida se concentra en los eritrocitos y está unida en un 79% a las proteínas plasmáticas y a los eritrocitos. Es absorbida por la pared vascular en el músculo vascular liso de acuerdo con su alta liposolubilidad.

Metabolismo y eliminación

De una dosis oral única, se elimina el 70% por los riñones y el 23% por el tracto gastrointestinal. La indapamida se metaboliza intensamente, encontrándose un 7% de producto inalterado en la orina durante las 48 horas posteriores a la administración. La vida media de eliminación (fase β) de indapamida es de aproximadamente 15 - 18 horas.

Poblaciones especiales:

Población pediátrica (edad menor de 18 años):

No existen datos farmacocinéticos disponibles en población pediátrica.

Pacientes de edad avanzada:

El tiempo para alcanzar las máximas concentraciones plasmáticas de amlodipino es similar en individuos de edad avanzada y en más jóvenes. En pacientes de edad avanzada el aclaramiento de amlodipino tiende a disminuir con los consiguientes aumentos en el AUC y en la semivida de eliminación en los pacientes de edad avanzada.

El inicio del tratamiento se debe hacer con precaución en pacientes de edad avanzada, dependiendo de la función renal.

La eliminación del perindoprilato está disminuida en pacientes de edad avanzada. La función renal se debe monitorizar. Por tanto, el seguimiento médico habitual debe incluir la monitorización de creatinina y potasio (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática:

Se deben tomar precauciones en pacientes con enfermedad hepática (ver las secciones 4.2 y 4.4).

En relación con la administración de amlodipino, los datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática son muy limitados. En pacientes con insuficiencia hepática el aclaramiento de amlodipino disminuye, lo que origina una mayor semivida y un incremento del AUC de aproximadamente 40-60%.

La cinética del perindopril está modificada en pacientes con cirrosis: 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 las secciones 4.2 y 4.4).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Perindopril:

En estudios de toxicidad oral crónica (ratas y monos), el órgano diana es el riñón, con un daño reversible.

No se ha observado mutagenicidad en estudios in vitro o in vivo.

Los estudios toxicológicos de reproducción (ratas, ratones, conejos y monos) no mostraron signos de embriotoxicidad o teratogenicidad. Sin embargo, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, como clase, han mostrado inducir efectos adversos en la fase final del desarrollo fetal, causando muerte fetal y efectos congénitos en roedores y conejos: se han observado lesiones renales y un aumento en la mortalidad peri y postnatal.

No se ha observado carcinogenicidad en estudios a largo plazo en ratas y ratones. La fertilidad no se vio alterada ni en ratas macho ni en ratas hembra.

Amlodipino:

Toxicología reproductiva:

Los estudios de reproducción en ratas y ratones han demostrado retraso en el parto, prolongación del tiempo del parto y disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg.

Alteraciones de la fertilidad:

No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos y hembras tratados 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis hasta 10 mg/kg /día (8 veces* la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a mg/m²). En otro estudio con ratas en el que ratas macho fueron tratadas con besilato de amlodipino durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana basada en mg/kg, se encontró un descenso en plasma de la hormona folículo-estimulante y la testosterona, así como la disminución de la densidad de espermia y en el número de células espermáticas maduras y de Sertoli.

Carcinogénesis, mutagénesis:

Las ratas y los ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5, 1,25 y 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar a la dosis clínica máxima recomendada de 10 mg en base a mg/m² para ratones y el doble* para ratas) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para los ratones pero no para las ratas.

Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el medicamento ni a nivel genético ni a nivel cromosómico.

*Basado en un paciente de 50 kg de peso.

Indapamida:

Indapamida ha dado resultados negativos en las pruebas relativas a las propiedades mutagénicas y carcinogénicas.

La administración oral de las dosis más altas a diferentes especies animales (40 a 8000 veces la dosis terapéutica) mostró una exacerbación de las propiedades diuréticas de la indapamida. En los estudios de toxicidad aguda realizados con indapamida, administrada por vía intravenosa o intraperitoneal, los síntomas principales de intoxicación se relacionaron con la acción farmacológica del fármaco, es decir, bradipnea y vasodilatación periférica.

Los estudios sobre toxicidad reproductiva no han mostrado embriotoxicidad ni teratogenicidad.

No se afectó la fertilidad en ratas macho ni hembra.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo

Compuesto de carbonato de calcio de almidón: carbonato de calcio 90%, almidón pregelatinizado de maíz 10%

Celulosa microcristalina (E460)

Croscarmelosa de sodio (E468)

Estearato de magnesio (E470b)

Sílice coloidal anhidra
Almidón pregelatinizado de maíz

Película de recubrimiento

Glicerol (E422)
Hipromelosa 6cP (E464)
Macrogol 6000
Estearato de magnesio (E470b)
Dióxido de titanio (E171)

6.2. Incompatibilidades

No aplica.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Frasco de 10 comprimidos recubiertos con película: una vez abierto, Viacorlix se debe utilizar en los 10 días siguientes.

Frasco de 30 comprimidos recubiertos con película: una vez abierto, Viacorlix se debe utilizar en los 30 días siguientes.

Frasco de 100 comprimidos: una vez abierto, Viacorlix se debe utilizar en los 100 días siguientes.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

10, 30, 60 o 90 comprimidos recubiertos con película en un frasco de polipropileno provisto de un reductor de flujo y un tapón de polietileno de baja densidad, que contiene un desecante.

100 comprimidos recubiertos con película en un frasco de polietileno de alta densidad provisto de un tapón de rosca de polipropileno, que contiene un desecante.

Caja con 1 frasco de 10 comprimidos recubiertos con película.
Caja con 1 frasco de 30 comprimidos recubiertos con película.
Caja con 2 frascos de 30 comprimidos recubiertos con película.
Caja con 3 frascos de 30 comprimidos recubiertos con película.
Caja con 1 frasco de 100 comprimidos recubiertos con película.

Puede que no se comercialicen todos los tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex – Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Junio 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2022