

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Comprimidos de 2 mg/0,625 mg

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

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido contiene 58,47 mg de lactosa monohidrato.

Comprimidos de 4 mg/1,25 mg

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

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido contiene 58,47 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

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

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4 mg/1,25 mg: Comprimido blanco, con forma de cápsula, grabado con “PI” en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial en pacientes cuya presión arterial no se controla de forma adecuada únicamente con perindopril.

4.2. Posología y forma de administración

Vía de administración: vía oral.

Se recomienda la administración de un comprimido de Perindopril/Indapamida Stada 2 mg/0,625 mg al día, preferentemente por la mañana y antes del desayuno. La dosis debe ajustarse en base al perfil del paciente y a la respuesta de la presión arterial. Si la presión arterial no se controla adecuadamente, la dosis puede aumentarse a un comprimido de Perindopril/Indapamida Stada 4 mg/1,25 mg al día.

Cuando sea clínicamente apropiado se puede considerar el cambio directo de la monoterapia con perindopril a Perindopril/Indapamida Stada. Puede requerirse un ajuste individual de la dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4.)

El tratamiento debe iniciarse a una dosis de 2 mg/0,625 mg después de tener en cuenta la respuesta de la presión arterial y la función renal.

Insuficiencia renal (ver secciones 4.3 y 4.4.)

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

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

Insuficiencia hepática (ver secciones 4.3 y 4.4.)

En caso de insuficiencia hepática grave el tratamiento está contraindicado.

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

Población pediátrica

Perindopril/Indapamida Stada no debe utilizarse en niños y adolescentes dado que no se ha establecido la eficacia y seguridad de perindopril, sólo o en combinación, en niños y adolescentes.

4.3. Contraindicaciones

El uso de Perindopril/Indapamida Stada está contraindicado en pacientes con:

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

Relacionadas con el perindopril

- hipersensibilidad 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.
- angioedema idiopático/hereditario.
- segundo y tercer trimestres de embarazo (ver sección 4.4 y 4.6).
- el uso concomitante de Perindopril/Indapamida Stada 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/valsartán. El tratamiento con Perindopril/Indapamida Stada no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Relacionadas con la indapamida

- hipersensibilidad 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 fármacos no antiarrítmicos que causen “torsades de pointes” (ver sección 4.5).
- lactancia (ver sección 4.6)

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

- pacientes dializados
- pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada no tratada.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias especiales

Comunes a perindopril e indapamida

Litio:

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

Relacionadas con perindopril

Riesgo de neutropenia/agranulocitosis en pacientes inmunodeprimidos:

El riesgo de neutropenia parece estar relacionado con la dosis y con la clase y depende del estado clínico del paciente. Raramente se presenta en pacientes sin complicaciones pero puede aparecer en pacientes con algún grado de insuficiencia renal, especialmente cuando se asocia a alguna alteración relacionada con el colágeno vascular, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, escleroderma y terapia con agentes inmunosupresores. Es reversible tras la retirada del inhibidor del ECA.

Un cumplimiento estricto de la dosis parece ser la mejor manera de prevenir el inicio de estos eventos. Sin embargo, si se administra un inhibidor del ECA a este tipo de pacientes debe evaluarse cuidadosamente el balance beneficio/riesgo.

Hipersensibilidad/angioedema (edema de Quincke)

Se ha descrito en raras ocasiones edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, membranas mucosas, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, incluyendo perindopril. En estos casos, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con perindopril y el paciente debe ser monitorizado hasta que el edema haya desaparecido. 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 edema angioneurótico asociado a un edema laríngeo puede ser mortal. Una afectación de la lengua, la glotis o la laringe puede una obstrucción de las vías respiratorias. Deberá administrarse inmediatamente una inyección subcutánea de adrenalina 1:1000 (0,3ml a 0,5ml) y otras medidas adecuadas.

La prescripción de un inhibidor del enzima convertidor de angiotensina no debe, por tanto, ser considerada en estos pacientes (ver sección 4.3).

Los pacientes con un historial previo de edema de Quincke, no relacionado con la administración de un inhibidor del enzima convertidor de angiotensina tienen un mayor riesgo de edema de Quincke con un inhibidor del enzima convertidor de angiotensina.

El uso concomitante de IECA 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. El tratamiento con perindopril 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 IECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (por ejemplo, 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 (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina en un paciente que ya esté tomando un IECA.

Reacciones anafilácticas durante desensibilización

Se han comunicado casos aislados de pacientes que experimentaban reacciones anafilactoides prolongadas con amenaza vital, mientras recibían inhibidores de la ECA durante tratamientos de desensibilización con veneno de himenópteros (abejas, avispas). Los inhibidores de la ECA se deben utilizar con precaución en pacientes alérgicos tratados con desensibilización y deben evitarse en aquellos que sigan inmunoterapia con venenos. Sin embargo, estas reacciones se pueden evitar mediante la retirada temporal del inhibidor de la

ECA, durante al menos 24 horas antes del tratamiento, en aquellos pacientes que requieren inhibidores de la ECA y desensibilización.

Pacientes hemodializados: reacciones anafilactoides graves durante la exposición a la membrana
Se han descrito reacciones anafilactoides y potencialmente mortales prolongadas en pacientes dializados con membranas de alto flujo o aféresis con lipoproteínas de baja densidad con adsorción de sulfato de dextrano y tratados simultáneamente con un IECA. El uso de IECA debe ser evitado en estos pacientes. Sin embargo, se pueden prevenir estas reacciones con la retirada temporal del IECA al menos 24 horas antes del tratamiento en pacientes que requieren tanto IECA como aféresis LDL.

Diuréticos ahorradores de potasio, sales de potasio

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

Embarazo

Los IECA no deben administrarse durante el 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 deberá interrumpir el tratamiento con inhibidores de la ECA inmediatamente y, si procede, comenzar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

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 aliskiren 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 aliskiren (ver secciones 4.5 y 5.1).

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

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

Relacionadas con indapamida:

En caso de afectación hepática, los diuréticos tiazídicos y los diuréticos relacionados con la tiazida, pueden inducir una encefalopatía hepática. En este caso, se debe suspender inmediatamente la administración del producto que contenga el diurético.

Sultoprida

La combinación de indapamida y sultoprida generalmente no está recomendada (ver sección 4.5).

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen la aparición aguda de una agudeza visual disminuida o dolor ocular y ocurre normalmente entre unas horas hasta unas semanas después del comienzo del tratamiento. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión permanente. El tratamiento inicial es interrumpir el uso del medicamento lo antes posible. Se debe considerar el tratamiento médico o quirúrgico inmediato si la presión intraocular permanece descontrolada. Entre los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado se incluyen antecedentes de alergias a sulfonamidas o penicilina.

Precauciones especiales de empleo

Relacionadas con Perindopril/Indapamida Stada

Insuficiencia renal

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

En algunos pacientes hipertensos sin lesión renal previa aparente y cuya evaluación ponga de relieve una insuficiencia renal funcional, se interrumpirá el tratamiento y posiblemente se iniciará de nuevo con una dosis reducida o bien con uno solo de los componentes. En estos pacientes, la práctica médica normal requiere una monitorización frecuente del potasio y de la creatinina, después de dos semanas de tratamiento y posteriormente cada 2 meses durante el período de estabilización terapéutica. Se ha comunicado insuficiencia renal principalmente en pacientes con insuficiencia cardiaca grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal.

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

Hipotensión y reducción de agua y electrolitos

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

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

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

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

Niveles de potasio

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

Relacionadas con perindopril

Tos

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

Niños

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

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

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

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

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

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con aterosclerosis conocida

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

Hipertensión renovascular

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

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

Otras poblaciones de riesgo

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

Anemia

Se ha observado anemia en pacientes con trasplante de riñón o hayan sido dializados. La reducción de los niveles de hemoglobina es más aparente dados los elevados niveles iniciales. Este efecto no parece ser dosis-dependiente pero puede estar relacionado con el mecanismo de acción de los IECA.

Esta reducción de hemoglobina es ligera, ocurre en de 1 a 6 meses y permanece estable. Es reversible cuando se interrumpe el tratamiento. El tratamiento puede continuarse con un control hematológico regular.

Intervención quirúrgica

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

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

Estenosis de la válvula aórtica o mitral / Cardiomiopatía hipertrófica

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

Insuficiencia hepática

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

desarrollen ictericia o un aumento considerable de las enzimas hepáticas deben suspender el inhibidor de la ECA y recibir un seguimiento médico apropiado (ver sección 4.8).

Potasio en sangre

Los IECA pueden causar hiperpotasemia porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en pacientes con función renal normal. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal y/o en pacientes que toman suplementos de potasio (incluidos los sustitutos de la sal), diuréticos ahorradores de potasio, trimetoprima o cotrimoxazol, también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol y en especial antagonistas de la aldosterona o bloqueadores del receptor de la angiotensina, se puede dar hiperpotasemia. Los diuréticos ahorradores de potasio y los bloqueadores de los receptores de angiotensina se deben usar con precaución en pacientes que reciben IECA, y se debe controlar la función renal y el potasio en sangre (ver sección 4.5).

Relacionadas con indapamida:

Equilibrio de agua y electrolitos:

Niveles de sodio

Se debe controlar antes de comenzar el tratamiento y luego a intervalos regulares. Cualquier tratamiento diurético puede provocar una hiponatremia, de consecuencias a veces graves. La disminución de los niveles de sodio puede ser inicialmente asintomática, por lo cual un control regular es indispensable. Dicho control debe ser más frecuente en pacientes de edad avanzada y en pacientes cirróticos (ver sección 4.8 y 4.9).

Potasio en plasma

La reducción del potasio con hipopotasemia constituye el riesgo principal de los diuréticos tiazídicos y diuréticos relacionados con la tiazida. 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 polimedicados, los cirróticos con edemas y ascitis, los enfermos coronarios y los que presentan insuficiencia cardíaca.

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

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

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

La detección de hipopotasemia requiere su corrección. La hipopotasemia observada en asociación con una concentración baja de magnesio sérico puede ser refractaria al tratamiento a menos que se corrija el magnesio sérico.

Magnesio en plasma

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

Niveles de calcio

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

Glucosa en sangre:

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

Ácido úrico:

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

Función renal y diuréticos:

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

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

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

con: la edad expresada en años
 el peso corporal en Kg
 el nivel de creatinina en plasma en micromol/l

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

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

Uso en deportistas

Este medicamento contiene indapamida que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

Excipientes

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Relacionadas con perindopril/indapamida:

Combinaciones no recomendadas

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. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar aún más los niveles de litio e intensificar el riesgo de toxicidad del litio con los inhibidores de la ECA. No se recomienda el uso asociado de perindopril e indapamida con litio, pero si la asociación resulta necesaria, se deberá realizar un seguimiento cuidadoso de los niveles séricos de litio (ver sección 4.4).

Combinaciones que requieren precaución especial

Baclofeno:

El tratamiento concomitante de baclofeno con antihipertensivos puede causar hipotensión; la dosis de perindopril/indapamida debe ajustarse adecuadamente y se recomienda una cuidadosa monitorización de la presión sanguínea y de la función renal.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (incluyendo ácido acetil salicílico a elevadas dosis): La administración de un medicamento antiinflamatorio no esteroideo puede reducir el efecto diurético natriurético e hipertenso en ciertos pacientes. En pacientes de edad avanzada y pacientes que puedan estar deshidratados existe el riesgo de insuficiencia renal aguda, por tanto, se recomienda la monitorización de la función renal al inicio del tratamiento. Los pacientes deben estar bien hidratados.

Combinaciones que requieren precaución

Antidepresivos imipramínicos (tricíclicos), neurolépticos

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

Corticoides, tetracosactida

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

Otros antihipertensivos: el uso de otros medicamentos antihipertensivos con perindopril/indapamida podría producir un efecto hipotensor adicional.

Relacionadas con perindopril

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Combinaciones contraindicadas

Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema

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

Combinaciones no recomendadas

Diuréticos ahorradores de potasio, 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 diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, 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. 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 el uso concomitante estuviese indicado, se utilizarán con precaución y con controles frecuentes del potasio en sangre.

Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema: el uso concomitante de IECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

Combinaciones que requieren precaución especial

Antidiabéticos (insulina, sulfonamidas hipoglucemiantes): Descrito con captopril y enalapril.

La utilización de inhibidores de la enzima convertora de angiotensina puede incrementar el efecto hipoglucémico en diabéticos tratados con insulina o con sulfonamidas hipoglucemiantes.

La aparición de episodios de hipoglucemia es muy rara (mejoría de la tolerancia a la glucosa con la consecuente reducción de los requerimientos de insulina).

Combinaciones que requieren precaución

Anestésicos

Los inhibidores de la ECA pueden potenciar los efectos hipotensores de ciertos anestésicos. Por tanto, la combinación de perindopril/indapamida debe ser evitada durante ese tiempo.

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

La administración concomitante con inhibidores de la enzima convertora de angiotensina puede conllevar un mayor riesgo de leucopenia.

Diuréticos (tiazidas o diuréticos del asa): Cuando existe un tratamiento previo con diuréticos a altas dosis, puede producirse hipovolemia y riesgo de hipotensión, al iniciar el tratamiento con perindopril.

Ciclosporina: se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de IECA con ciclosporina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

Heparina: se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de IECA con heparina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

Relacionadas con indapamida

Combinaciones no recomendadas

Sultoprida: riesgo aumentado de arritmia ventricular, especialmente Torsade des Pointes (la hipopotasemia favorece la reaparición de esta reacción adversa) (ver sección 4.4).

Combinaciones que requieren precaución especial

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

Fármacos que reducen los niveles de potasio: amfotericina B (vía IV), gluco y mineralocorticoides (vía sistémica), tetracosactida, laxantes estimulantes: Aumento del riesgo de hipopotasemia (efecto aditivo).

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

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

Combinaciones que requieren precaución:

Metformina

Metformina puede causar una posible insuficiencia renal que puede provocar acidosis láctica. Relacionada con los diuréticos y, en particular, con los diuréticos del asa.

No emplear metformina cuando la creatinemia es mayor de 15 mg/litro (135 micromoles/litro) en el hombre y 12 mg/litro (110 micromoles/litro) en la mujer.

Medios de contraste yodados

En caso de deshidratación provocada por los diuréticos, es mayor el riesgo de insuficiencia renal aguda, en particular si se utilizan dosis elevadas de medios de contraste yodados. Se debe hidratar al paciente antes de la administración del producto yodado.

Calcio (sales de)

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

Ciclosporina

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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

Embarazo

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

La exposición al tratamiento con inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre puede inducir fetotoxicidad en humanos (función renal disminuida, oligohidramnios, retraso de la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3.) En caso de exposición a inhibidores de la ECA desde el segundo trimestre del embarazo, se recomienda una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Los bebés cuyas madres han tomado inhibidores de la ECA deben ser cuidadosamente monitorizados para la hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Como indapamida es un diurético clorosulfonamida su administración a mujeres embarazadas debe evitarse. Los diuréticos no se deben administrar como tratamiento para el edema fisiológico del embarazo (que por lo tanto no requiere tratamiento). La exposición a los diuréticos de tiazida durante el tercer trimestre puede conducir a la reducción del volumen de plasma materno y el flujo sanguíneo útero-placentaria, que puede causar isquemia feto-placentaria, con riesgo de retraso del crecimiento fetal.

Además, casos raros de hipoglucemia y trombocitopenia en recién nacidos se han notificado después de la exposición a corto plazo.

Lactancia

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

Indapamida está contraindicada durante la lactancia. La indapamida se excreta en la leche materna. Los diuréticos tiazídicos han sido asociados, durante la lactancia, con una reducción e incluso supresión de la

lactancia. Podría aparecer una hipersensibilidad a medicamentos derivados de sulfonamidas, hipopotasemia e ictericia nuclear.

Pueden ocurrir reacciones adversas graves en bebés lactantes, debiéndose tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia de este tratamiento para la madre.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Perindopril/indapamida tiene un efecto menor o moderado sobre la capacidad para conducir y manejar máquinas. Ninguno de los dos componentes activos, influye sobre el estado de alerta, pero en algunos pacientes se pueden producir reacciones individuales relacionadas con la disminución de la presión arterial, sobre todo al comienzo del tratamiento o al asociar otro medicamento antihipertensivo. Por tanto, la capacidad para conducir vehículos y utilizar 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 la indapamida. En el 4 % de los pacientes tratados con Perindopril/Indapamida Stada se observa hipopotasemia (concentración de potasio <3,4 mmol/l).

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente con indapamida son hipopotasemia, reacciones de hipersensibilidad, principalmente dermatológicas en individuos con una predisposición a las reacciones asmáticas y alérgicas y erupciones maculopapulares.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas podrían observarse durante el tratamiento con perindopril/indapamida se clasifican según las siguientes frecuencias: Muy frecuentes (>1/10); frecuentes ($\geq 1/100$, <1/10); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, <1/100); raras ($\geq 1/10.000$, <1/1.000); muy raras (<1/10.000); desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos endocrinos

Rara: Secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuente: Hipopotasemia (ver sección 4.4)
Poco frecuente: Hiponatremia (ver sección 4.4)
Rara: Hipocloremia
Hipomagnesemia

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuente: Depresión

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Hipotensión ortostática o no.
Rara: Rubefacción
No conocida: Fenómeno de Raynaud

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raras: Trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica.
La anemia (ver sección 4.4) ha sido notificada con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, en situaciones específicas (pacientes que han recibido trasplantes renales, pacientes en hemodiálisis).

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Cefalea, astenia, sensación de mareo, alteraciones del humor y/o alteraciones del sueño, parestesia.

Trastornos oculares

No conocida: Derrame coroideo, miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Se ha descrito una tos seca al utilizar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Estreñimiento, sequedad de boca, náuseas, dolor epigástrico, anorexia, dolor abdominal, disgeusia,

Muy raras: Pancreatitis, en caso de insuficiencia hepática, existe la posibilidad de un inicio de encefalopatía hepática (ver sección 4.3 y 4.4)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco Frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad, principalmente dermatológicas, en sujetos con una predisposición a reacciones alérgicas asmáticas.

Erupciones maculopapulares, púrpura, posibilidad de agravamiento de un lupus eritematoso diseminado agudo previo.

Erupción cutánea

Raras: Empeoramiento de la psoriasis

Muy raras: Angioedema (edema de Quincke) (ver sección 4.4).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Poco frecuentes: Calambres musculares.

Trastornos renales y urinarios

Rara: Insuficiencia renal aguda, anuria/oliguria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuente Disfunción eréctil

Exploraciones complementarias:

- Elevación de la uricemia y de la glucemia durante el tratamiento.
- Ligero aumento de la urea y de la creatinina plasmáticas, reversible al suspender el tratamiento. Este incremento es más frecuente en caso de estenosis de arterias renales, hipertensión arterial tratada con diuréticos e insuficiencia renal.
- Hiperpotasemia, habitualmente transitoria.

Raras: Aumento de los niveles de calcio

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

4.9. Sobredosis

La reacción adversa más probable, en caso de sobredosis, es la hipotensión, a veces asociada con: Náuseas, vómitos, calambres, somnolencia, estados de confusión, oliguria, la cual puede progresar a anuria (por hipovolemia), trastorno del balance hidroelectrolítico (hiponatremia, hipopotasemia).

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

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: IECA y diuréticos, código ATC: C09BA04

Perindopril/Indapamida Stada es la asociación del perindopril, sal de terbutilamina, y de la indapamida para el tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes cuya presión sanguínea no esté adecuadamente controlada únicamente con perindopril. Perindopril, sal de terbutilamina, es un inhibidor de la ECA. Indapamida es 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 farmacológica

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

Relacionado con perindopril

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

Sus efectos son:

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

La acción antihipertensiva del perindopril se manifiesta también en los pacientes con concentraciones de renina baja o normal.

El perindopril actúa por medio de su metabolito activo, el perindoprilato. Los otros metabolitos son inactivos.

El perindopril reduce el trabajo del corazón:

- por efecto vasodilatador venoso, probablemente debido a cambios en el metabolismo de las prostaglandinas: disminución de la precarga,
- por disminución de las resistencias periféricas totales: reducción de la 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 las resistencias vasculares periféricas totales,
- un aumento del gasto cardiaco y una mejoría del índice cardiaco,
- un incremento del flujo sanguíneo regional en el músculo.

Asimismo, también mejoran las pruebas de esfuerzo.

Relacionado con indapamida

La indapamida es un derivado de la sulfonamida con un anillo indólico, farmacológicamente relacionado con los diuréticos tiazídicos. Indapamida inhibe la reabsorción de sodio en el segmento cortical de dilución. Aumenta la excreción urinaria y en efecto aumenta la excreción de sodio y cloruros y, en menor grado, la excreción de potasio y magnesio, ejerciendo de este modo una acción antihipertensiva.

Características de la actividad antihipertensiva

Relacionadas con Perindopril/Indapamida Stada

En el paciente hipertenso, independientemente de su edad, perindopril/indapamida ejerce un efecto antihipertensor dependiente de la dosis sobre las presiones arteriales diastólicas y sistólicas en decúbito 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.

Relacionadas con perindopril

Perindopril es activo en todos los estadios de la hipertensión arterial: de leve a 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 consistente durante 24 horas.

El bloqueo residual de la enzima convertidora de angiotensina a las 24 horas es elevado (80%).

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

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

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

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

La 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.

Relacionadas con indapamida

La indapamida, en monoterapia, ejerce un efecto antihipertensor que se prolonga durante 24 horas. Este efecto aparece a dosis a las cuales las propiedades diuréticas son mínimas. Su actividad antihipertensiva es proporcional a la mejoría de la distensibilidad arterial y con una disminución de las resistencias vasculares periféricas totales y arteriolas.

Indapamida reduce la hipertrofia ventricular izquierda.

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

Por otro lado, se ha demostrado en el paciente hipertenso que independientemente de la duración del tratamiento, la indapamida:

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

Relacionadas con perindopril

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 farmacológicas, 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 aliskiren 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 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.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Relacionadas con Perindopril/Indapamida Stada

No hay diferencias significativas entre las características farmacocinéticas de perindopril e indapamida administrados en combinación de las obtenidas tras la administración por separado.

Relacionadas con perindopril

Por vía 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 27% de la dosis administrada de perindopril alcanza la circulación sanguínea como el metabolito activo, perindoprilato. Además del perindoprilato activo, el perindopril

produce cinco metabolitos 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 debe administrarse vía oral en una sola toma al día por la mañana antes del desayuno.

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

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 conversor de angiotensina, pero depende de la concentración.

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.

La eliminación del perindoprilato es más lenta en pacientes de edad avanzadas y también en enfermos con insuficiencia cardiaca o renal. En insuficiencia renal es deseable un ajuste de dosis dependiendo del grado de insuficiencia (aclaramiento de creatinina).

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

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).

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. La unión a las proteínas plasmáticas es del 79 %.

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.

Población especial

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 parecieron aumentar los efectos tóxicos maternos en la rata (con relación al perindopril solo).

Sin embargo, estos efectos 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sílice hidrofóbica coloidal
Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No aplicable

6.3. Periodo de validez

2 años
2 meses tras la primera apertura de la bolsa protectora que contiene el blíster.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Para 2 mg/0,625 mg y 4 mg/1,25 mg, blísteres de PVC/PVdC-Aluminio:
Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.
Cuando está cerrado, este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación
Una vez se abra la bolsa protectora, los blísteres deben conservarse en el estuche a temperatura no superior a 30°C.

Para 4 mg/1,25 mg, blísteres de Alu-Alu:
Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad. Conservar por debajo de 30 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Para 2 mg/0,625 mg y 4 mg/1,25 mg, blísteres de PVC/PVdC-Aluminio: Los comprimidos se acondicionan en blísteres de PVC/PVdC-Aluminio dentro de una bolsa protectora de aluminio, incluyendo un desecante para proteger a los comprimidos de la humedad. No ingerir el desecante.

Para 4 mg/1,25 mg, blísteres de Alu-Alu: Los comprimidos se acondicionan en blísteres de Aluminio-Aluminio envasados en un estuche de cartón.

Tamaños de envase: 30, 90 y 100.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio STADA, S.L.
Frederic Mompou, 5
08960 Sant Just Desvern (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Perindopril/Indapamida Stada 2 mg/0,625 mg comprimidos EFG, N°Reg.: 74.729

Perindopril/Indapamida Stada 4 mg/1,25 mg comprimidos EFG, N°Reg.: 74.730

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

20/04/2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2022