

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viacoram 3,5 mg/2,5 mg comprimidos

Viacoram 7 mg/5 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido contiene 2,378 mg de perindopril equivalentes a 3,5 mg de perindopril arginina y 3,4675 mg de amlodipino besilato equivalentes a 2,5 mg de amlodipino.

Un comprimido contiene 4,756 mg de perindopril equivalentes a 7 mg de perindopril arginina y 6,935 mg de amlodipino besilato equivalentes a 5 mg de amlodipino.

Composición cualitativa y cuantitativa

Excipiente(s) con efecto conocido

Excipientes con efecto conocido: 31,62 mg de lactosa monohidratada.


Excipientes con efecto conocido: 63,23 mg de lactosa monohidratada.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimido blanco, redondo, de 5 mm de diámetro.

Comprimido blanco, redondo, de 6 mm de diámetro, grabado con  en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Viacoram está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Vía oral.

Viacoram 3,5 mg/2,5 mg está indicado como terapia de primera línea en pacientes con hipertensión arterial. La dosis de inicio recomendada de Viacoram es 3,5 mg/2,5 mg una vez al día.

Después de al menos 4 semanas de tratamiento, la dosis puede aumentarse a 7 mg/5 mg una vez al día en pacientes cuya presión arterial no esté controlada adecuadamente con Viacoram 3,5 mg/2,5 mg.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2)

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

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 ml/min y 60 ml/min), la dosis de inicio recomendada de Viacoram es 3,5 mg/2,5 mg cada dos días. En pacientes cuya presión arterial no esté controlada adecuadamente, se puede administrar la dosis de Viacoram 3,5 mg/2,5 mg una

vez al día. Si fuese necesario, puede aumentarse la dosis en pacientes que no están suficientemente controlados. El seguimiento médico habitual incluye monitorización de creatinina y potasio (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2)

Deben tomarse precauciones cuando se prescribe Viacoram a pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4 y 5.2)

Se ha establecido la eficacia y la seguridad de Viacoram en pacientes de edad avanzada. Deben tomarse precauciones al inicio del tratamiento dependiendo de la función renal.

Tras iniciar el tratamiento, debe monitorizarse la función renal antes de aumentar la dosis, especialmente en pacientes de 75 años de edad o más. El seguimiento médico habitual incluye la monitorización de creatinina y potasio.

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia y seguridad de Viacoram en niños menores de 18 años. No existen datos disponibles.

Forma de administración

El comprimido de Viacoram debe tomarse como dosis única, preferiblemente por la mañana antes del desayuno.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos, a inhibidores de la ECA, a los derivados de dihidropiridinas, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1,
- Insuficiencia renal grave (ver secciones 4.2 y 4.4),
- Antecedentes de angioedema relacionados con la terapia previa con IECA,
- Angioedema idiopático/hereditario,
- Segundo y tercer trimestres de embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6),
- Hipotensión grave,
- Shock, incluyendo shock cardiogénico,
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (ej. estenosis aórtica de grado alto),
- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio,
- Uso concomitante de Viacoram con aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (IFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).
- Tratamientos extracorpóreos que conllevan el contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente (ver sección 4.5),
- Estenosis bilateral grave de la arteria renal o estenosis de la arteria renal en un único riñón funcional (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias especiales

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 IECAs, incluyendo perindopril (ver sección 4.8). Esto puede producirse en cualquier momento del tratamiento. En estos casos, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Viacoram 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, deberá administrarse 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 completa y sostenida resolución de los síntomas.

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

Se ha descrito raramente angioedema intestinal en pacientes tratados con IECAs. 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 IECA. El angioedema intestinal deberá incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes tratados con IECAs que presenten dolor abdominal (ver sección 4.8).

Uso concomitante con inhibidores de mTOR (ej. sirolimus, everolimus, temsirolimus):

El riesgo de angioedema (ej. hinchazón de las vías respiratorias o lengua, con o sin insuficiencia respiratoria) puede estar aumentado en los pacientes que tomen de forma concomitante un tratamiento con inhibidores de mTOR (ej. sirolimus, everolimus, temsirolimus) (ver sección 4.5).

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 pueden evitar mediante la retirada temporal del inhibidor de la ECA, pero reaparecen tras una reexposición inadvertida.

Neutropenia/Agranulocitosis/Trombocitopenia/Anemia:

Se ha comunicado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes tratados con IECAs. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, raramente se presenta neutropenia. Viacoram 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 no respondieron a una terapia antibiótica intensiva. Si se utiliza Viacoram en este tipo de pacientes, se recomienda una monitorización periódica del recuento de glóbulos blancos y se deberá dar instrucciones a los pacientes para que comuniquen cualquier signo de infección (por ejemplo: dolor de garganta, fiebre).

Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Existe evidencia de que el uso concomitante de IECAs, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y de función renal disminuida (incluyendo insuficiencia renal aguda). Por ello no se recomienda el doble bloqueo del SRAA mediante la asociación de IECAs, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera absolutamente necesaria la terapia de doble bloqueo, sólo debe producirse bajo la vigilancia de un especialista y sujeta a una cuidadosa y frecuente supervisión de la función renal, electrolitos y presión arterial. No se deben utilizar IECAs 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 debe iniciarse el tratamiento con Viacoram durante el embarazo. Excepto que se considere esencial continuar el tratamiento con Viacoram, 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 Viacoram debe interrumpirse inmediatamente y, si se considera adecuado, debe iniciarse un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

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

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 ml/min y 60 ml/min), la dosis de inicio recomendada de Viacoram es 3,5 mg/2,5 mg cada dos días (ver sección 4.2). El seguimiento médico habitual en estos pacientes debe incluir la monitorización de los niveles de potasio y creatinina (ver secciones 4.2 y 5.2).

En algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis arterial con un único riñón, que han sido tratados con inhibidores de la ECA, se ha observado aumento en 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 también está presente una hipertensión renovascular hay un aumento del riesgo de una hipotensión grave e insuficiencia renal. Algunos pacientes hipertensos sin aparente enfermedad renovascular preexistente han desarrollado aumentos en la urea en sangre y en la creatinina sérica, normalmente leves y transitorias, especialmente cuando perindopril se ha administrado concomitantemente con un diurético. Esto es más probable que suceda en pacientes con insuficiencia renal preexistente.

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

Trasplante de riñón:

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

Hipertensión renovascular:

Hay un riesgo aumentado de hipotensión e insuficiencia renal en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un único riñón funcional que son tratados con IECAs (ver sección 4.3). El tratamiento con diuréticos puede ser un factor contribuyente. La pérdida de función renal puede ocurrir simplemente con pequeños cambios en la creatinina sérica incluso en pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

Rara vez, los IECAs 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. Aquellos pacientes que estén tomando Viacoram y que desarrollen ictericia o un aumento

considerable de las enzimas hepáticas deben suspender el Viacoram y recibir un seguimiento médico apropiado (ver sección 4.8).

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

Pacientes de edad avanzada:

El inicio del tratamiento y el aumento de la dosis deben realizarse con precaución en pacientes de edad avanzada, dependiendo de la función renal.

La función renal se debe monitorizar antes de aumentar la dosis. Por tanto, el seguimiento médico debe incluir la monitorización de potasio y creatinina (ver 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.

Uso en pacientes con insuficiencia cardiaca:

Los pacientes con insuficiencia cardiaca deben ser tratados con precaución.

Viacoram debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que amlodipino puede aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y mortalidad.

Hipotensión:

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, al tratamiento diurético, la dieta sin sal, la diálisis, la diarrea o los vómitos, o bien con una hipertensión grave dependiente de renina (ver 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 Viacoram. Se deben tener en cuenta consideraciones similares en los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular en los que una caída pronunciada de la tensión arterial pueda producir un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si se produce una 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 puede reanudarse generalmente sin dificultad, una vez que aumente la presión arterial tras restablecerse la volemia.

Estenosis de la válvula aórtica y mitral / cardiomiopatía hipertrófica:

Al igual que los otros IECA, perindopril se debe utilizar con precaución en pacientes con una estenosis de la válvula mitral y con una obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, como en el caso de estenosis aórtica o de cardiomiopatía hipertrófica.

Raza:

Los IECAs producen un mayor porcentaje de angioedema en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas.

Los IECAs, 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 descrito tos al utilizar Viacoram. La tos se caracteriza por ser no productiva, persistente, y desaparece al suspender el tratamiento. La tos inducida por IECAs debe considerarse 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 Viacoram debe suspenderse un día antes de la intervención quirúrgica. Si tiene lugar una hipotensión y se atribuye a este mecanismo, se puede corregir mediante aumento de la volemia.

Hiperpotasemia:

Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido perindopril. 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, 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, trimetoprim). El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio, particularmente en pacientes con insuficiencia renal, puede conducir a un aumento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, algunas veces mortales. Si se considera necesario el uso concomitante de Viacoram y de alguno de los fármacos antes mencionados, deberán utilizarse con precaución y con una monitorización frecuente del potasio sérico (ver sección 4.5).

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 Viacoram (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 Viacoram con fármacos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, o sustitutos de la sal que contienen potasio (ver sección 4.5).

Excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, con insuficiencia de lactasa de Lapp, o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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 (ARA 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 agente que actúe sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Medicamentos inductores de hiperpotasemia:

Algunos medicamentos o clases terapéuticas pueden aumentar la aparición de hiperpotasemia: aliskiren, sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de receptores de angiotensina-II, AINEs, heparinas, agentes inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim y la asociación a dosis fija con sulfametoxazol (Co-trimoxazol). La combinación de Viacoram con estos fármacos aumenta el riesgo de hiperpotasemia.

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 conllevan el contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente como diálisis o hemofiltración con algunas membranas de alto flujo (p. ej. membranas de poliacrilonitrilo) y aféresis de lipoproteínas de baja densidad con dextran sulfato debido al riesgo aumentado de reacciones anafilácticas graves (ver sección 4.3). Si este tipo de tratamiento es necesario, se debe considerar el uso de una membrana de diálisis de diferente tipo o un agente antihipertensivo de otra clase.

Uso concomitante no recomendado (ver sección 4.4):

Estramustina:

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

Inhibidores de mTOR (ej. sirolimus, everolimus, temsirolimus):

El riesgo de angioedema puede estar aumentado en los pacientes que tomen de forma concomitante un tratamiento con inhibidores de mTOR (ver sección 4.4).

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

Hiperpotasemia (potencialmente letal), particularmente en asociación con insuficiencia renal (efectos hiperpotasémicos aditivos).

No se debe asociar inhibidores de la ECA con sustancias hiperpotasémicas, salvo en hipopotasemia.

Se desaconseja la combinación de Viacoram con los medicamentos citados anteriormente (ver sección 4.4). No obstante, si estuviera indicado el uso concomitante, se administrarán con precaución y bajo frecuente monitorización del potasio sérico. Para el uso de espironolactona en insuficiencia cardiaca, ver debajo.

Litio:

Durante la administración concomitante de litio con IECAs se han notificado aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad. No se recomienda el uso asociado de Viacoram con litio, pero si la asociación resulta necesaria, se debe 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 Viacoram 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 precaución especial:

Antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales):

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 en pacientes con insuficiencia renal.

Baclofeno:

Aumento del efecto antihipertensor. Si es necesario, monitorizar la presión arterial y adaptar la posología del antihipertensivo.

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 inhibidores de la ECA. La posibilidad de efectos hipotensores puede reducirse suspendiendo el diurético, aumentando la volemia o el aporte de sales antes de iniciar el tratamiento con Viacoram.

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 Viacoram, 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 Viacoram.

Diuréticos ahorradores de potasio (eplerenona, espironolactona):

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

En el tratamiento de insuficiencia cardiaca de clase II-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.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) incluido ácido acetilsalicílico ≥ 3 g/día:

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

Agentes inductores del CYP3A4:

No se dispone de datos sobre el efecto de los inductores del citocromo CYP3A4 sobre amlodipino. El uso concomitante de inductores del citocromo CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, Hypericum perforatum) puede producir una reducción en la concentración plasmática de amlodipino. Se debe tener precaución cuando Viacoram se utiliza con inductores del citocromo CYP3A4.

Agentes inhibidores del CYP3A4:

El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes 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 estas variaciones de la farmacocinética puede ser más pronunciada en los pacientes de edad avanzada. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis de Viacoram.

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.

Uso concomitante que se debe tener en cuenta:

Agentes antihipertensivos (tales como beta-bloqueantes) y vasodilatadores:

El uso concomitante de estos agentes puede aumentar los efectos hipotensores de Viacoram. El uso concomitante con nitroglicerina y otros nitratos, u otros vasodilatadores, puede producir una mayor reducción de la presión arterial y por tanto debe valorarse con precaución.

Gliptinas (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina vildagliptina):

Aumento del riesgo de angioedema, debido al descenso de la actividad de la dipeptidil peptidasa IV (DDP-IV) por la gliptina en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores de la ECA.

Antidepresivos tricíclicos/Antipsicóticos/Anestésicos:

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

Simpaticomiméticos:

Los simpaticomiméticos pueden disminuir los efectos antihipertensivos de Viacoram.

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.

Amifostina:

Puede potenciar el efecto antihipertensivo de amlodipino.

Oro:

Raramente se han descrito reacciones nitritoídicas (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.

Pomelo:

No se recomienda la administración de Viacoram 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.

Tacrolimus:

Existe un riesgo de aumento de los niveles de tacrolimus en sangre cuando se administra conjuntamente con amlodipino. Para evitar la toxicidad de tacrolimus, la administración de amlodipino 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:

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.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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

Viacoram no está recomendado durante la lactancia. Por tanto se debe tomar una decisión entre abandonar la lactancia o interrumpir el tratamiento con Viacoram, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

Embarazo

Asociado a perindopril:

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

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

Se sabe que la exposición a IECAs durante el segundo y tercer trimestres del embarazo induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3).

Se recomienda una exploración ecográfica de la función renal y del cráneo si se ha producido una exposición a IECAs desde el segundo trimestre del embarazo.

Se debe ejercer una estrecha observación en relación a hipotensión en lactantes cuyas madres hayan tomado IECAs (ver secciones 4.3 y 4.4).

Asociado a amlodipino:

No se ha establecido la seguridad de amlodipino durante el embarazo en la especie humana.

En estudios con animales se observó toxicidad reproductiva a dosis altas (ver sección 5.3).

El uso durante el embarazo está solo recomendado cuando no existe una alternativa más segura y cuando la propia enfermedad conlleva mayor riesgo para la madre y el feto.

Lactancia

Asociado a perindopril:

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

Asociado a amlodipino:

Se desconoce si el amlodipino es eliminado en la leche materna.

La decisión sobre si continuar/abandonar la lactancia o continuar/abandonar el tratamiento con amlodipino debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con amlodipino para la madre.

Fertilidad

Asociado a perindopril:

No existe efecto sobre la función reproductora ni sobre la fertilidad.

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 Viacoram sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Perindopril y amlodipino puede tener un efecto leve o moderado sobre la capacidad del paciente 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.

Se recomienda precaución con Viacoram especialmente al inicio del tratamiento.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad:

El perfil de seguridad de Viacoram ha sido evaluado en un estudio controlado de 6 meses de duración con 1.771 pacientes, 887 de los cuales recibieron Viacoram; un estudio controlado de 6 semanas de duración con 837 pacientes, 279 de los cuales recibieron Viacoram, y un estudio controlado con placebo de 8 semanas de duración con 1.581 pacientes, 249 de los cuales recibieron Viacoram.

En estos estudios clínicos, no se observó ninguna nueva reacción adversa significativa con la combinación en comparación con los efectos conocidos de los componentes por separado.

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

Las reacciones adversas notificadas previamente durante los ensayos clínicos y/o en el uso postcomercialización con uno de los componentes individuales de Viacoram (perindopril y amlodipino) han sido listados en la siguiente tabla ya que pueden ocurrir con la asociación a dosis fijas.

Listado tabulado de reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas han sido observadas durante el tratamiento con Viacoram, perindopril o amlodipino 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		
		Viacoram (Perindopril/Amlodipino)	Amlodipino	Perindopril
Infecciones e infestaciones	Rinitis	-	Poco frecuente	Muy rara
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Eosinofilia	-	-	Poco Frecuente*
	Leucopenia/neutropenia (ver sección 4.4)	-	Muy rara	Muy rara
	Agranulocitosis o pancitopenia (ver sección 4.4)	-	-	Muy rara
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia (ver sección 4.4)	-	Muy rara	Muy rara
	Anemia hemolítica enzimática específica en pacientes con deficiencia congénita de G-6PDH (ver sección 4.4)	-	-	Muy rara
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	-	Muy rara	Poco Frecuente
Trastornos endocrinos	Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH)	-	-	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperpotasemia (ver sección 4.4)	Poco Frecuente	-	Poco Frecuente*

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Viacoram (Perindopril/Amlodipino)	Amlodipino	Perindopril
	Hiperglucemia	Poco Frecuente	Muy rara	-
	Hiponatremia	-	-	Poco Frecuente*
	Hipoglucemia (ver sección 4.4 y 4.5)	-	-	Poco Frecuente*
Trastornos psiquiátricos	Cambios de humor (incluyendo ansiedad)	-	Poco Frecuente	Poco Frecuente
	Insomnio	-	Poco Frecuente	-
	Depresión	-	Poco Frecuente	-
	Alteraciones del sueño	-	-	Poco Frecuente
	Confusión		Rara	Muy rara
Trastornos del sistema nervioso	Mareo (especialmente al inicio del tratamiento)	Frecuente	Frecuente	Frecuente
	Cefalea (especialmente al inicio del tratamiento)	-	Frecuente	Frecuente
	Somnolencia (especialmente al inicio del tratamiento)	-	Frecuente	Poco Frecuente*
	Disgeusia	-	Poco Frecuente	Frecuente
	Parestesia		Poco Frecuente	Frecuente
	Síncope	-	Poco Frecuente	Poco Frecuente*
	Hipoestesia	-	Poco Frecuente	-
	Temblor	-	Poco Frecuente	-
	Hipertonía	-	Muy rara	-
Trastornos del	Neuropatía periférica	-	Muy rara	-

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Viacoram (Perindopril/Amlodipino)	Amlodipino	Perindopril
sistema nervioso	Accidente cerebrovascular posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4)	-	-	Muy rara
	Trastornos extrapiramidales (síndrome extrapiramidal)	-	Frecuencia no conocida	-
Trastornos oculares	Alteraciones visuales	-	Frecuente	Frecuente
	Diplopia	-	Frecuente	-
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos	-	Poco Frecuente	Frecuente
	Vértigo	-	-	Frecuente
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	-	Frecuente	Poco Frecuente*
	Taquicardia	-	-	Poco Frecuente*
	Angina de pecho	-	-	Muy rara
	Infarto de miocardio, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en los pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4)	-	Muy rara	Muy rara
	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	-	Poco Frecuente	Muy rara
Trastornos vasculares	Rubefacción	-	Frecuente	-
	Hipotensión (y efectos relacionados con la hipotensión)	-	Poco Frecuente	Frecuente
	Vasculitis	-	Muy rara	Poco Frecuente*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Frecuente	Poco Frecuente	Frecuente
	Disnea	-	Frecuente	Frecuente
	Broncoespasmo	-	-	Poco Frecuente
	Neumonía eosinofílica	-	-	Muy rara

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Viacoram (Perindopril/Amlodipino)	Amlodipino	Perindopril
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	-	Frecuente	Frecuente
	Náuseas	-	Frecuente	Frecuente
	Vómitos	-	Poco Frecuente	Frecuente
	Dispepsia	-	Frecuente	Frecuente
	Diarrea	-	Frecuente	Frecuente
	Estreñimiento	-	Frecuente	Frecuente
	Alteración del tránsito intestinal	-	Frecuente	-
	Sequedad de boca	-	Poco Frecuente	Poco Frecuente
	Hiperplasia gingival	-	Muy rara	-
	Pancreatitis	-	Muy rara	Muy rara
	Gastritis	-	Muy rara	-
Trastornos hepato biliares	Hepatitis, ictericia	-	Muy rara	-
	Hepatitis citolítica o colestásica (ver sección 4.4)	-	-	Muy rara
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	Rash, exantema	-	Poco Frecuente	Frecuente
	Prurito	-	Poco Frecuente	Frecuente
	Hiperhidrosis	-	Poco Frecuente	Poco Frecuente
	Alopecia	-	Poco Frecuente	-
	Púrpura	-	Poco Frecuente	-
	Cambio de color de la piel	-	Poco Frecuente	-
	Pemfigoide	-	-	Poco Frecuente*
	Angioedema de la cara, extremidades, labios, membranas mucosas, lengua, glotis y/o laringe (ver sección 4.4)	-	Muy rara	Poco Frecuente
	Urticaria	-	Poco Frecuente	Poco Frecuente

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Viacoram (Perindopril/Amlodipino)	Amlodipino	Perindopril
	Reacciones de fotosensibilidad	-	Muy rara	Poco Frecuente*
	Eritema multiforme	Poco Frecuente	Muy rara	Muy rara
	Edema de Quincke	-	Muy rara	-
	Síndrome Stevens-Johnson	-	Muy rara	-
	Dermatitis exfoliativa	-	Muy rara	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	-	Poco Frecuente	-
	Hinchazón articular (Hinchazón de tobillos)		Frecuente	-
	Espasmos musculares	-	Frecuente	Frecuente
	Artralgia, mialgia	-	Poco Frecuente	Poco Frecuente*
Trastornos renales y urinarios	Alteraciones de la micción, nicturia, poliuria	-	Poco Frecuente	-
	Fallo renal	-	-	Poco Frecuente
	Insuficiencia renal aguda	-	-	Muy rara
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	-	Poco Frecuente	Poco Frecuente
	Ginecomastia	-	Poco Frecuente	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico	Frecuente	-	Poco Frecuente*
	Edema	-	Muy Frecuente	-
	Fatiga	Poco Frecuente	Frecuente	-
	Astenia	-	Frecuente	Frecuente
	Dolor torácico	-	Poco Frecuente	Poco Frecuente*
	Malestar general	-	Poco Frecuente	Poco Frecuente*
Exploraciones complementarias	Dolor	-	Poco Frecuente	-
	Aumento de peso, pérdida de peso	-	Poco Frecuente	-

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Viacoram (Perindopril/Amlodipino)	Amlodipino	Perindopril
	Urea elevada en sangre	-	-	Poco Frecuente*
	Creatinina elevada en sangre	-	-	Poco Frecuente*
	Bilirrubina elevada en sangre	-	-	Rara
	Enzimas hepáticas aumentadas	-	Muy rara	Rara
	Disminución de la hemoglobina y disminución del hematocrito	-	-	Muy rara
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Caída	-	-	Poco Frecuente*

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

Información adicional sobre la combinación de perindopril/amlodipino:

Un estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo, de 8 semanas de duración, demostró que el edema periférico, un reconocido efecto secundario de amlodipino, se observó con menor incidencia en pacientes que recibieron la asociación perindopril 3,5 mg/amlodipino 2,5 mg que en los pacientes que recibieron amlodipino 5 mg solo (1,6% y 4,9% respectivamente).

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

No hay experiencia de sobredosis con Viacoram.

Para amlodipino, la experiencia con sobredosis intencionada en humanos es limitada.

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

Tratamiento: la hipotensión clínicamente importante, debida a una sobredosis de amlodipino, requiere medidas de apoyo cardiovascular 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 ingestión 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.

Para perindopril, están disponibles datos limitados de sobredosis en humanos. 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.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: Agentes que actúan en el sistema renina-angiotensina, inhibidores de la ECA y bloqueantes de los canales de calcio, código ATC: C09BB04.

Mecanismo de acción:

Viacoram es la asociación de dos componentes antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: amlodipino pertenece a la clase de fármacos bloqueantes de los canales de calcio y perindopril a la clase de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

La asociación de estas sustancias tiene un efecto antihipertensivo aditivo.

Efectos farmacodinámicos

Perindopril:

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 plasmática de la renina (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 IECA 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 cardíaco.

El mecanismo de acción antihipertensivo de amlodipino es debido al efecto directo relajante sobre el músculo liso vascular. El mecanismo exacto por el que amlodipino reduce la angina de pecho no está completamente clarificado; sin embargo amlodipino reduce la isquemia total mediante las dos acciones siguientes:

- Amlodipino dilata las arteriolas periféricas y por ello, reduce la resistencia periférica total (postcarga), frente a la que trabaja el corazón. Como la frecuencia cardíaca permanece estable, esta reducción de la carga cardíaca da lugar a una reducción del consumo energético del miocardio, así como de sus necesidades de oxígeno.
- El mecanismo de acción de amlodipino también implica probablemente 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 de Prinzmetal o variante).

Eficacia clínica y seguridad

Perindopril/Amlodipino:

En un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos y diseño factorial, de 8 semanas de duración, en 1.581 pacientes con hipertensión leve a moderada, perindopril 3,5 mg/amlodipino 2,5 mg redujo de manera clínicamente y estadísticamente significativa la presión arterial sistólica/diastólica media (PAS/PAD) a 22,0/13,6 mmHg en comparación con placebo (14,2/9,3 mmHg), perindopril 3,5 mg (16,3/9,7 mmHg) y amlodipino 2,5 mg (16,0/10,3 mmHg) ($p < 0,001$ para todas las comparaciones).

En un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con un comparador activo, de 6 meses de duración, 1.774 pacientes con hipertensión leve a moderada recibieron o bien perindopril 3,5 mg/amlodipino 2,5 mg, que se aumentó a 7 mg/5 mg, a 14 mg/10 mg, y 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 Viacoram 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 Viacoram *versus* 49,0% con la estrategia valsartan-amlodipino ($p = 0,002$), y el porcentaje de pacientes que responden al tratamiento fue del 87,4% *versus* 81,6%, respectivamente ($p < 0,001$).

La superioridad de la estrategia de Viacoram 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 mejor con Viacoram (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 Viacoram fue similar a los perfiles de seguridad de perindopril y amlodipino.

En un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con un comparador activo, de 9 meses de duración, 3.270 pacientes con hipertensión leve a grave recibieron o 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 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 (ver sección 4.8).

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.

Datos de ensayos clínicos del doble bloqueo 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 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

La tasa y velocidad de absorción de perindopril y amlodipino a partir de Viacoram no son significativamente diferentes, respectivamente, de la tasa y velocidad de absorción de perindopril y amlodipino a partir de las formulaciones de los comprimidos individuales.

Perindopril:

Absorción:

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 genera cinco metabolitos inactivos. La concentración plasmática máxima de perindoprilato se alcanza a las 3 ó 4 horas.

Dado que la ingesta de alimentos disminuye la conversión a perindoprilato, y por tanto la biodisponibilidad, perindopril arginina debe administrarse 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, unión a proteína plasmática:

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.

Metabolismo, eliminación:

La semivida plasmática de eliminación final es de unas 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.

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 pacientes 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 vida media de eliminación en los pacientes de edad avanzada.

El inicio del tratamiento y el aumento de la dosis deben hacerse 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 antes de aumentar la dosis. Por tanto, el seguimiento médico habitual debe incluir la monitorización de creatinina y potasio (ver secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 ml/min y 60 ml/min), la dosis de inicio recomendada de Viacoram es 3,5 mg/2,5 mg cada dos días (ver sección 4.2).

La farmacocinética de amlodipino no está influenciada significativamente por la insuficiencia renal. Amlodipino no es dializable.

La eliminación del perindoprilato está disminuida en pacientes con insuficiencia cardíaca o renal.

Por tanto, el seguimiento médico habitual en estos pacientes debe incluir la monitorización de los niveles de creatinina y potasio (ver secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática

Deben tomarse precauciones en pacientes con enfermedad hepática (ver 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 eliminación del perindoprilato en la diálisis es de 70 ml/min. 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 secciones 4.2 y 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Perindopril/Amlodipino:

Un estudio preclínico de seguridad ha demostrado que la combinación de perindopril y amlodipino fue bien tolerada en ratas. Los resultados del estudio de toxicidad oral en ratas durante 13 semanas en ratas fueron coherentes con los resultados de perindopril y amlodipino cuando ambas sustancias activas son administradas solas. No se observó ninguna nueva toxicidad ni un aumento en la gravedad de la toxicidad asociada con los componentes individuales.

Perindopril:

En estudios de toxicidad crónica oral (ratas y monos), el órgano diana es el riñón, con una alteración 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, resultando en 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 espermatozoides y en el número de células espermáticas 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 para ratones y el doble* para las ratas de la dosis máxima recomendada en clínica de 10 mg en base a mg/m²) 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidratada,
Celulosa microcristalina (E460),
Sílice coloidal anhidra (E551),
Estearato de magnesio (E470B).

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Frasco de 10 comprimidos: Una vez abierto, Viacoram debe utilizarse en los 10 días siguientes.

Frasco de 30 comprimidos: Una vez abierto, Viacoram debe utilizarse en los 30 días siguientes.

Frasco de 50 comprimidos: Una vez abierto, Viacoram debe utilizarse en los 50 días siguientes.

Frasco de 100 comprimidos: Una vez abierto, Viacoram debe utilizarse en los 90 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, 50 ó 100 comprimidos en un frasco de polipropileno provisto de un tapón de polietileno de baja densidad conteniendo un gel desecante (sílice) y un reductor de flujo de polietileno de baja densidad.

Caja con 1 frasco de 10 comprimidos.

Caja con 1 frasco de 30 comprimidos.

Caja con 2 frascos de 30 comprimidos.

Caja con 3 frascos de 30 comprimidos.

Caja con 2 frascos de 50 comprimidos.

Caja con 1 frasco de 100 comprimidos.

Caja con 5 frascos de 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex – France

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viacoram 3,5 mg/2,5 mg comprimidos, n° 79871

Viacoram 7 mg/5 mg comprimidos, n° 79868

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

Fecha de la primera autorización:

Viacoram 3,5 mg/2,5 mg comprimidos, 24/07/2015

Viacoram 7 mg/5 mg comprimidos, 22/07/2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/2017