

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BIPRETERAX 8 mg/2,5 mg comprimidos.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido contiene 6,676 mg de perindopril que se corresponden con 8 mg de perindopril terbutilamina y 2,5 mg de indapamida.

Excipiente: lactosa monohidratada 123,1 mg.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimido blanco, con forma redonda.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Bipreterax está indicado como terapia de sustitución para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial, en pacientes ya controlados con perindopril e indapamida administrados de forma concomitante a la misma dosis.

4.2 Posología y forma de administración

Vía oral.

Un comprimido de Bipreterax al día en una toma única, preferentemente por la mañana y antes del desayuno.

Pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4)

En pacientes de edad avanzada, la creatinina plasmática debe ajustarse en relación a la edad, peso y sexo. Los pacientes de edad avanzada pueden ser tratados si la función renal es normal y después de valorar la respuesta de la presión arterial.

Pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4)

En caso de insuficiencia renal grave y moderada (aclaramiento de creatinina por debajo de 60 ml/min), el tratamiento está contraindicado.

Un seguimiento médico normal incluirá el control periódico de la creatinina y del potasio.

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

En caso de insuficiencia hepática grave, el tratamiento está contraindicado.

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

Niños y adolescentes

No se ha establecido la eficacia y seguridad de perindopril, solo o en combinación, en niños y adolescentes, por lo que Bipreterax no debe utilizarse en niños y adolescentes.

4.3 Contraindicaciones

Relacionadas con perindopril:

- Hipersensibilidad a perindopril o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).
- Antecedentes de angioedema (edema de Quincke) relacionados con la terapia previa de un IECA.

- Angioedema idiopático/hereditario.
- Segundo y tercer trimestres de embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Uso concomitante de Bupreterax con medicamentos con aliskirén en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).

Relacionadas con indapamida:

- Hipersensibilidad a indapamida o a cualquier otra sulfonamida.
- Encefalopatía hepática.
- Insuficiencia hepática grave.
- Hipopotasemia.
- Como regla general, es desaconsejable utilizar este medicamento en combinación con fármacos no antiarrítmicos que produzcan “torsades de pointes” (ver sección 4.5).
- Lactancia (ver sección 4.6).

Relacionadas con Bupreterax 8 mg/2,5 mg:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes.
- Insuficiencia renal grave y moderada (aclaramiento de creatinina por debajo de 60 ml/min).

Debido a la falta de suficiente experiencia terapéutica, Bupreterax 8 mg/2,5 mg comprimidos no debe utilizarse en:

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias especiales

Común a perindopril e indapamida:

Litio:

La combinación de litio con la asociación de perindopril e indapamida no está generalmente recomendada (ver sección 4.5).

Relacionadas con perindopril:

Neutropenia/agranulocitosis:

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. Perindopril 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 perindopril 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).

Hipersensibilidad/ angioedema:

Se ha descrito en raras ocasiones edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, incluyendo perindopril. Esto puede producirse en cualquier momento del tratamiento. En estos casos, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con perindopril y se debe establecer una monitorización adecuada para asegurar una completa resolución de los síntomas antes de dar de alta al paciente.

En aquellos casos en los que la inflamación se limitaba a 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 adecuado que puede incluir una inyección subcutánea de solución de epinefrina 1:1.000 (0,3 ml a 0,5 ml) y/o otras medidas para asegurar unas vías respiratorias permeables.

Se ha descrito una mayor incidencia de casos de angioedema en pacientes de raza negra tratados con IECAs en comparación con pacientes de raza no negra.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con la toma de IECAs pueden tener un mayor riesgo de angioedema mientras reciben un IECA (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.

Reacciones anafilácticas durante desensibilización:

Se han comunicado casos aislados de pacientes que experimentaban reacciones anafilactoides prolongadas con amenaza vital, mientras recibían IECAs durante tratamientos de desensibilización con veneno de himenópteros (abejas, avispas). Los IECAs 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 IECA, durante al menos 24 horas antes del tratamiento, en aquellos pacientes que requieren IECAs y desensibilización.

Reacciones anafilácticas durante aféresis de LDL:

Raramente, se han notificado reacciones anafilactoides con amenaza vital en pacientes tratados con IECAs durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano. Estas reacciones se evitaron mediante la suspensión temporal del tratamiento con el IECA antes de cada aféresis.

Pacientes hemodializados:

Se han descrito reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo (por ejemplo, AN 69®) y tratados simultáneamente con un IECA. En estos pacientes se deberá considerar el uso de otro tipo de membrana de diálisis u otro agente antihipertensivo de diferente clase.

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).

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

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible 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.

Embarazo:

No debe iniciarse durante el embarazo el tratamiento con IECAs. A menos que la continuación del tratamiento con IECAs se considere indispensable, 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 el embarazo, el tratamiento con IECAs debe interrumpirse inmediatamente y, si se considera adecuado, debe iniciarse un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Relacionadas con indapamida:

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

Fotosensibilidad:

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

Precauciones especiales de empleo

Común a perindopril e indapamida:

Insuficiencia renal:

En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <60 ml/min), el tratamiento está contraindicado.

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

En estos enfermos, la práctica médica normal requiere una monitorización periódica del potasio y de la creatinina después de 15 días de tratamiento y, posteriormente, cada 2 meses durante el período de estabilización terapéutica. Se ha comunicado insuficiencia renal principalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal.

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

Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico:

Hay un riesgo de hipotensión súbita en presencia de depleción sódica preexistente (en particular en 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.

Potasemia:

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.

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia), o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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 el caso en que la prescripción de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina sea indispensable, se considerará la continuación del tratamiento.

Niños y adolescentes:

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

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

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

El bloqueo de este sistema por un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina puede provocar, sobre todo tras la primera toma y en el transcurso de las dos primeras semanas de tratamiento, un descenso brusco de la presión arterial y/o una elevación de la creatinina plasmática que muestre una insuficiencia renal funcional.

A veces, esto puede desencadenarse de forma aguda, aunque raramente, y con un plazo de tiempo variable para su aparición.

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

Pacientes de edad avanzada:

Se debe valorar la función renal y la potasemia antes de comenzar el tratamiento. La dosis se adaptará posteriormente en función de la respuesta de la presión arterial, especialmente si hay reducción hidrosalina, 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 más 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.

El tratamiento con Bipreterax no es adecuado en pacientes con diagnóstico o sospecha de estenosis de la arteria renal, ya que el tratamiento se debe iniciar en un hospital con una dosis menor que la de Bipreterax.

Otras poblaciones de riesgo:

En los pacientes con insuficiencia cardíaca grave (estadio IV) o con diabetes insulino dependiente (tendencia espontánea a la hiperpotasemia), el tratamiento con Bipreterax no es adecuado porque el tratamiento deberá iniciarse bajo supervisión médica con una dosis inicial reducida. No se debe interrumpir el tratamiento con un beta-bloqueante en los hipertensos que padezcan insuficiencia coronaria: el IECA se añadirá al beta-bloqueante.

Pacientes diabéticos:

Los niveles de glucemia deben ser controlados cuidadosamente en aquellos pacientes diabéticos tratados previamente con antidiabéticos orales o insulina, especialmente durante el primer mes de tratamiento con un IECA.

Diferencias étnicas:

Como ocurre con otros IECAs, el perindopril es aparentemente menos eficaz en la disminución de la presión arterial en la población de raza negra que en las poblaciones de raza no negra, posiblemente debido a una mayor prevalencia de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

Intervención quirúrgica/anestesia:

En caso de anestesia, y sobre todo cuando el anestésico administrado es un fármaco con capacidad hipotensora, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden causar hipotensión. Por lo tanto se recomienda que el tratamiento con IECAs 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 IECAs deben utilizarse con precaución en pacientes con una obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo.

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

Hiperpotasemia:

Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con IECAs, 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 cardíaca aguda, acidosis metabólica y uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio; o aquellos pacientes tratados con otros medicamentos asociados con aumentos del potasio sérico (por ejemplo heparina).

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 los fármacos antes mencionados, deberán utilizarse con precaución y con una monitorización frecuente del potasio sérico (ver sección 4.5).

Relacionadas con indapamida:

Equilibrio hidroelectrolítico:

Natremia:

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 la natremia puede ser inicialmente asintomática, por lo que es indispensable un control regular. Dicho control debe ser más frecuente en pacientes de edad avanzada y pacientes cirróticos (ver sección 4.8 y 4.9).

Potasemia:

La reducción del potasio con hipopotasemia constituye el riesgo principal de los diuréticos tiazídicos y afines. Se debe prevenir el riesgo de aparición de hipopotasemia (<3,4 mmol/l) en algunas poblaciones de

alto riesgo, como los pacientes de edad avanzada y/o desnutridos, tanto si están o no polimedificados, los cirróticos con edemas y ascitis, los enfermos coronarios y los que presentan insuficiencia cardiaca. En estos casos, la hipopotasemia aumenta la toxicidad cardiaca de los glucósidos cardiacos y el riesgo de trastornos del ritmo.

Los pacientes que presentan un intervalo QT prolongado, ya sea su origen congénito o iatrogénico, son también de riesgo. La hipopotasemia, así como la bradicardia, 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.

Si se detecta una hipopotasemia, es necesaria su corrección.

Calcemia:

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

Glucemia:

En los diabéticos, es importante controlar la glucemia, sobre todo en presencia de hipopotasemia.

Ácido úrico:

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

Función renal y diuréticos:

Los diuréticos tiazídicos y afines son sólo totalmente eficaces cuando la función renal es normal o está ligeramente alterada (creatininemia inferior a valores del orden de 25 mg/l, es decir, 220 micromol/l para un adulto).

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

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

con: la edad expresada en años
el peso en kg
la creatininemia en micromol/l.

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

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

Deportistas:

Los deportistas deben saber que este medicamento contiene una sustancia activa que puede inducir una reacción positiva en las pruebas practicadas durante los controles "anti-doping".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Común a perindopril e indapamida:

Uso concomitante desaconsejado:

- Litio: Durante la administración concomitante de litio con IECAs 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 IECAs. 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).

Usos concomitantes que requieren precauciones especiales de empleo:

- Baclofeno: aumento del efecto antihipertensor. Si es necesario, monitorizar la presión arterial y la función renal y adaptar la posología del antihipertensivo.
- Antiinflamatorios no esteroideos (incluido ácido acetilsalicílico a altas dosis): 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 IECAs y AINES puede llevar a un riesgo mayor de empeoramiento de la función renal, incluyendo un posible fallo renal agudo, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con una deficiente función renal preexistente. La combinación debe ser administrada con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar suficientemente hidratados y debe considerarse un seguimiento de la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante y, posteriormente, de forma periódica.

Usos concomitantes que se deben tener en cuenta:

- 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 aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Usos concomitantes desaconsejados:

- Diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, triamtereno, solos o asociados), potasio (sales de): los IECAs atenúan la pérdida de potasio inducida por el diurético. Los diuréticos ahorradores de potasio, por ejemplo espironolactona, triamtereno o amilorida, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio, pueden ocasionar un aumento significativo del potasio sérico (potencialmente mortal). Si está indicado el uso concomitante debido a una hipopotasemia documentada se deberán utilizar con precaución y hacer un seguimiento frecuente del potasio sérico y mediante ECG.

Uso concomitante que requiere una precaución especial de empleo:

- Antidiabéticos (insulina, sulfonamidas hipoglucemiantes): descrito con captopril y enalapril. La utilización de inhibidores de la enzima convertidora 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).

Usos concomitantes que se deben tener en cuenta:

- Alopurinol, agentes citostáticos o inmunosupresores, corticosteroides sistémicos o procainamida: la administración concomitante con IECAs puede conllevar un mayor riesgo de leucopenia.
- Anestésicos: los IECAs pueden potenciar los efectos hipotensores de ciertos anestésicos.
 - 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.
- Oro: en raras ocasiones se han descrito reacciones nitritoídicas (síntomas que incluyen rubefacción

de la cara, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes en tratamiento con oro inyectable (aurotiomalato sódico) y en tratamiento concomitante con un IECA incluyendo perindopril.

Relacionadas con indapamida:

Usos concomitantes que requieren precauciones especiales de empleo:

- 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 (amilsuprida, sulpirida, sultoprida, tiaprida), butirofenonas (droperidol, haloperidol), otros neurolépticos (pimozida); otros fármacos tales como bepridil, cisaprida, difemanilo, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, moxifloxacino, pentamidina, esparfloxacino, vincamina IV, metadona, astemizol, terfenadina. Prevenir la hipopotasemia y, si es necesario, corregirla: vigilancia del intervalo QT.
- Fármacos que reducen los niveles de potasio: anfotericina B (vía IV), gluco y mineralocorticoides (vía sistémica), tetracosactida, laxantes estimulantes: aumento del riesgo de hipopotasemia (efecto aditivo). Vigilar la potasemia y, si es necesario, corregirla; tener en cuenta especialmente en caso de terapia con glucósidos cardíacos. Utilizar laxantes no estimulantes.
- Glucósidos cardíacos: la hipopotasemia favorece los efectos tóxicos de los glucósidos cardíacos. Vigilancia de la potasemia, ECG y, si es necesario, volver a considerar el tratamiento.

Usos concomitantes que se deben tener en cuenta:

- Metformina: acidosis láctica debida a la metformina, desencadenada por una posible insuficiencia renal funcional relacionada con los diuréticos y, en particular, con los diuréticos del asa. No emplear metformina cuando la creatininemia es mayor de 15 mg/litro (135 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): riesgo de hipercalcemia por disminución de la eliminación urinaria de calcio.
- Ciclosporina: riesgo de aumento de la creatininemia sin modificación de los niveles circulantes de ciclosporina, incluso en ausencia de reducción hidrosalina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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

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

Embarazo

Asociado con 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 observación estrecha en relación a hipotensión en lactantes cuyas madres hayan tomado IECAs (ver secciones 4.3 y 4.4).

Asociado con indapamida:

La exposición prolongada a una tiazida durante el tercer trimestre del embarazo puede reducir el volumen plasmático materno así como el flujo sanguíneo útero-placentario, que puede causar isquemia feto-placentaria y retraso del crecimiento. Además, se han comunicado casos raros de hipoglucemia y trombocitopenia en neonatos tras la exposición próxima a término.

Lactancia

Bipreterax está contraindicado durante la lactancia.

Asociado con perindopril:

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

Asociado con indapamida:

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Relacionados con perindopril, indapamida, así como con Bipreterax 8 mg/2,5 mg:

Los dos componentes activos, individualmente o combinados en Bipreterax, no influyen sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas pero, en algunos pacientes, se pueden producir reacciones individuales relacionadas con la disminución de la presión arterial, sobre todo al comienzo del tratamiento o al asociar otro medicamento antihipertensor.

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

4.8 Reacciones adversas

La administración de perindopril inhibe el eje renina-angiotensina-aldosterona y tiende a reducir la pérdida de potasio inducida por la indapamida. En el 6 % de los pacientes tratados con Bipreterax 8 mg/2,5 mg se observa hipopotasemia (concentración de potasio $<3,4$ mmol/l).

Las siguientes reacciones adversas podrían observarse durante el tratamiento y clasificarse según las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raras:

- Trombocitopenia, leucopenia/neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica.
- Se ha comunicado anemia (ver sección 4.4) con IECAs en situaciones específicas (pacientes que han recibido trasplantes renales, pacientes en hemodiálisis).

Trastornos psiquiátricos:

Poco Frecuentes: Trastornos del estado de ánimo o del sueño.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Parestesia, cefalea, mareo, vértigo.

Muy raras: Confusión.

Frecuencia no conocida: Síncope.

Trastornos oculares:

Frecuentes: Alteración de la vista.

Trastornos del oído y del laberinto:

Frecuentes: Acúfenos.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: Hipotensión ya sea ortostática o no (ver sección 4.4).

Trastornos cardíacos:

Muy raras: Arritmia incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular, fibrilación atrial, angina de pecho e infarto de miocardio posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4).

Frecuencia no conocida: Torsade de pointes (potencialmente fatal) (ver secciones 4.4 y 4.5).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: Se ha descrito tos seca al utilizar IECAs. Esta tos se caracteriza por su persistencia, así como por su desaparición al suspender el tratamiento. En presencia de este síntoma, se debe considerar una etiología iatrogénica. Disnea.

Poco Frecuentes: Broncoespasmo.

Muy raras: Neumonía eosinofílica, rinitis.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: Estreñimiento, sequedad de boca, náuseas, vómitos, dolor abdominal, disgeusia, dispepsia, diarrea.

Muy raras: Pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares:

Muy raras: Hepatitis ya sea citolítica o colestásica (ver sección 4.4).

Frecuencia no conocida: En caso de insuficiencia hepática, existe la posibilidad de aparición de encefalopatía hepática (ver sección 4.3 y 4.4).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: Erupción cutánea, prurito, erupciones maculopapulares.

Poco Frecuentes:

- Angioedema de la cara, extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y/o laringe, urticaria (ver sección 4.4).
- Reacciones de hipersensibilidad, principalmente dermatológicas, en sujetos con una predisposición a reacciones alérgicas y asmáticas.

- Púrpura.

Posibilidad de agravamiento de un lupus eritematoso diseminado agudo previo.

Muy raras: Eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Steven-Johnson. Se han descrito casos de reacciones de fotosensibilidad (ver sección 4.4).

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido subcutáneo y de los huesos:

Frecuentes: Calambres musculares.

Trastornos renales y urinarios:

Poco Frecuentes: Insuficiencia renal.

Muy raras: Fallo renal agudo.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Poco Frecuentes: Impotencia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: Astenia.

Poco Frecuentes: Sudoración.

Exploraciones complementarias:

Frecuencia no conocida:

- Intervalo QT del electrocardiograma prolongado (ver secciones 4.4 y 4.5).
- Glucemia aumentada y uricemia aumentada durante el tratamiento.
- Niveles elevados de enzimas hepáticas.
- 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.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Raras: Hipercalcemia

Frecuencia no conocida:

- Depleción de potasio con hipopotasemia, especialmente grave en ciertas poblaciones de alto riesgo (ver sección 4.4).
- Hiperpotasemia, habitualmente transitoria.
- Hiponatremia con hipovolemia que pueden originar deshidratación e hipotensión ortostática.

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, vértigos, somnolencia, estados de confusión, oliguria, la cual puede progresar a anuria (por hipovolemia). Se pueden producir trastornos hidroelectrolíticos (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 y, si es preciso, mediante una perfusión intravenosa de solución salina isotónica o mediante 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: perindopril y diuréticos, código ATC: C09BA04

Bipreterax es la asociación del perindopril, sal de terbutilamina, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, y de la indapamida, un diurético clorosulfonamida. Sus propiedades farmacológicas derivan de las de cada uno de los componentes considerados por separado, añadidas a las debidas a la acción aditiva de los dos productos asociados.

Mecanismo de acción farmacológica

Relacionado con perindopril:

Perindopril es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), que transforma la angiotensina I en angiotensina II, una sustancia vasoconstrictora. Además, el enzima estimula la secreción de aldosterona por la corteza 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, con eliminación de la autorregulación negativa ejercida por la aldosterona,
- 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 de forma prolongada.

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 sulfamídico con un núcleo indol, relacionado con los diuréticos tiazídicos desde un punto de vista farmacológico y que actúa inhibiendo la reabsorción de sodio en el segmento cortical de dilución. Este fármaco aumenta la excreción urinaria de sodio y cloruros y, en menor grado, la excreción de potasio y magnesio, incrementando de este modo la diuresis y ejerciendo una acción antihipertensiva.

Características de la actividad antihipertensiva

Relacionadas con perindopril/indapamida:

En el hipertenso, independientemente de la edad, Bipreterax ejerce un efecto antihipertensor dependiente de la dosis sobre la presión arterial diastólica y sistólica en decúbito y de pie.

PICXEL, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado con un fármaco activo, ha evaluado mediante ecocardiografía el efecto de la asociación perindopril/indapamida sobre la HVI frente a la monoterapia con enalapril.

En PICXEL, los pacientes hipertensos con HVI (definida como índice de masa ventricular izquierda (IMVI) >120 g/m² en varones y >100 g/m² en mujeres) recibieron aleatoriamente perindopril 2 mg /indapamida 0,625 mg o enalapril 10 mg una vez al día durante un año de tratamiento. La dosis se adaptó en función del control de la presión arterial, hasta 8 mg de perindopril y 2,5 mg de indapamida o 40 mg de enalapril una vez al día. Sólo el 34 % de los individuos permaneció tratado con perindopril 2 mg/indapamida 0,625 mg (frente al 20 % con enalapril 10 mg).

Al final del tratamiento, el IMVI había disminuido significativamente más en el grupo perindopril/indapamida (-10,1g/m²) que en el grupo de enalapril (-1,1g/m²) en toda la población de pacientes aleatorizados. La diferencia entre grupos en el cambio del IMVI fue de -8,3 (95% CI (-11, 5, -5,0), $p<0,0001$).

Se alcanzó un mejor efecto sobre el IMVI con la dosis de 8 mg de perindopril/2,5 mg de indapamida.

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

Relacionadas con perindopril:

Perindopril es activo en todos los estadios de la hipertensión arterial: leve, moderada o grave; se observa una reducción de las presiones arteriales sistólica y diastólica, tanto en decúbito como de pie.

La actividad antihipertensiva es máxima entre 4 y 6 horas después de una toma única y se mantiene como mínimo durante 24 horas.

El bloqueo residual de la enzima convertidora de angiotensina a las 24 horas es elevado: se sitúa alrededor del 80%.

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

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

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

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

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

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

Indapamida reduce la hipertrofia ventricular izquierda.

Por encima de una cierta dosis, se alcanza una meseta de efecto antihipertensor con los diuréticos tiazídicos y afines, mientras que los 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 hipertenso que la indapamida a corto, medio y largo plazo:

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

Datos de ensayos clínicos del bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados ((ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

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

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

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Relacionadas con perindopril/indapamida:

La coadministración de perindopril e indapamida no modifica sus parámetros farmacocinéticos con relación a su 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 ó 4 horas.

Dado que la ingesta de alimentos disminuye la conversión a perindoprilato, y por tanto la biodisponibilidad, perindopril sal de terbutilamina debe administrarse 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 convertidor 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 avanzada y también en enfermos con insuficiencia cardiaca o renal.

En insuficiencia renal es deseable un ajuste de dosis dependiendo del grado de insuficiencia (aclaración 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).

Relacionadas con indapamida:

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 %.

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.

Los parámetros farmacocinéticos no varían en el paciente con insuficiencia renal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La asociación de perindopril/indapamida presenta una toxicidad ligeramente mayor que la de sus componentes. Las manifestaciones renales no parecen potenciarse en la rata. Sin embargo, la asociación produjo toxicidad gastrointestinal en el perro y aumentó los efectos tóxicos maternos en la rata (en comparación con el perindopril).

No obstante, estos efectos adversos se manifiestan con niveles de dosis muy superiores a los utilizados en terapéutica.

Relacionados con 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.

Relacionados con indapamida:

Las dosis más altas administradas oralmente a diferentes especies animales (40 a 8.000 veces la dosis terapéutica) han mostrado un aumento de las propiedades diuréticas de indapamida. Los síntomas principales de intoxicación durante los estudios de toxicidad aguda con indapamida administrada por vía intravenosa o vía intraperitoneal se relacionaron con la actividad farmacológica de indapamida, es decir bradipnea y vasodilación periférica.

Indapamida ha dado resultado negativo en relación a los ensayos relativos a propiedades mutagénicas y carcinogénicas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidratada
Estearato de magnesio (E470B)
Sílice coloidal hidrófoba
Celulosa microcristalina

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30° C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 y 500 comprimidos en blister (PVC/aluminio).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

No requiere condiciones especiales de conservación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

70.996

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

17 junio 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2015