

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PRETERAX 10 mg/2,5 mg, comprimido recubierto con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Perindopril.....	6,79 mg
En forma de perindopril arginina.....	10 mg
Indapamida.....	2,5 mg
Para un comprimido	

Excipiente con efecto conocido: lactosa monohidratada
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.
Comprimido recubierto con película blanco, con forma redonda.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

PRETERAX 10 mg/2,5 mg 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

Posología

Un comprimido de PRETERAX 10 mg/2,5 mg al día en una toma única, preferentemente por la mañana y antes del desayuno.

Poblaciones especiales

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.

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia y seguridad de PRETERAX 10 mg/2,5 mg en la población pediátrica. No se dispone de datos.

PRETERAX 10 mg/2,5 mg no debe utilizarse en niños y adolescentes.

Forma de administración

Vía oral.

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 Quinke) relacionados con la administración de un IECA (ver sección 4.4).
- Angioedema idiopático o hereditario.
- Segundo y tercer trimestres de embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Uso concomitante de PRETERAX 10 mg/2,5 mg con medicamentos con aliskirén en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1)
- Uso concomitante con sacubitril/valsartán. El tratamiento con PRETERAX 10 mg/2,5 mg deberá iniciarse pasadas al menos 36 horas desde la última dosis de sacubitril/valsartán (ver las secciones 4.4 y 4.5)
- Tratamientos extracorpóreos que implican el contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente (ver sección 4.5)
- Estenosis bilateral significativa de la arteria renal o estenosis de la arteria del único riñón funcional (ver sección 4.4).

Relacionadas con indapamida:

- Hipersensibilidad a indapamida o a cualquier otra sulfonamida.
- Insuficiencia renal grave y moderada (aclaramiento de creatinina por debajo de 60 ml/min).
- Encefalopatía hepática.
- Insuficiencia hepática grave.
- Hipopotasemia.

Relacionadas con PRETERAX 10 mg/2,5 mg:

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

Debido a la falta de datos, PRETERAX 10 mg/2,5 mg no debe utilizarse en:

- pacientes dializados
- pacientes con insuficiencia cardiaca 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:

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

Existe evidencia de que el uso concomitante de IECAs, 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 IECAs, 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, esta solo 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 IECAs y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio:
La combinación de perindopril con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio no está generalmente recomendada (ver sección 4.5).

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 ningunos otros factores de complicación, raramente se presenta neutropenia. Perindopril debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con enfermedad del colágeno vascular, terapia inmunosupresora, tratamiento con alopurinol o procainamida, o una combinación de estos factores de complicación, 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) (ver secciones 4.5 y 4.8).

Hipertensión renovascular:

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

Hipersensibilidad/angioedema:

Se ha descrito en raras ocasiones edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, 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 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 1:1000 (0,3 ml a 0,5 ml) y/u otras medidas para asegurar unas vías respiratorias permeables. Se ha descrito una mayor incidencia de casos de angioedema en pacientes de raza negra tratados con IECAs en comparación con pacientes de raza no negra.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con la administración 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.

La combinación de perindopril con sacubitril/valsartán está contraindicada debido al aumento de riesgo de angioedema (ver sección 4.3). El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar hasta 36 horas después de tomar la última dosis de perindopril. Si se interrumpe el tratamiento con sacubitril/valsartán, el tratamiento con perindopril no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitril/valsartán (ver las secciones 4.3 y 4.5). El uso concomitante de IECA con inhibidores de la endopeptidasa neutra (EPN) (ej., racecadotril), inhibidores de mTOR (ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) y gliptinas (ej., linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) puede aumentar el riesgo de angioedema (es decir, hinchazón de las vías respiratorias o lengua, con o sin afectación respiratoria) (ver sección 4.5). Se necesita precaución al iniciar el tratamiento con racecadotril, inhibidores de mTOR (ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) y gliptinas (ej., linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) en pacientes que ya estén tomando un IECA.

Reacciones anafilactoides 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 anafilactoides durante aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL):

Raramente, se han notificado reacciones anafilactoides con amenaza vital en pacientes tratados con IECAs durante la aféresis de 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.

Hiperaldosteronismo 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 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:

Encefalopatía hepática:

En caso de afectación hepática, especialmente en caso de desequilibrio electrolítico, los diuréticos tiazídicos y afines pueden inducir una encefalopatía hepática que puede conducir al coma hepático. 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 moderada o 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 pacientes, 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 cardiaca grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal.

El medicamento generalmente no se recomienda en caso de estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria del 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.

Excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia a galactosa, déficit total de lactasa, o malabsorción de glucosa o galactosa (enfermedades hereditarias raras) no deben tomar este medicamento.

Niveles de sodio

Preterax 10 mg/2,5 mg contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente "exento de sodio".

Relacionadas con perindopril:

Tos:

Se ha descrito una tos seca al usar IECAs. Esta 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 IECA sea indispensable, se considerará la continuación del tratamiento.

Población pediátrica:

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

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

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

El bloqueo de este sistema por un IECA puede provocar, sobre todo tras la primera administración 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.

Aterosclerosis:

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

Hipertensión renovascular:

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

El tratamiento con PRETERAX 10 mg/2,5 mg 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 PRETERAX 10 mg/2,5 mg.

Insuficiencia cardiaca/insuficiencia cardiaca grave:

En los pacientes con insuficiencia cardiaca grave (estadio IV), el tratamiento con PRETERAX 10 mg/2,5 mg 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:

En pacientes con diabetes mellitus insulino dependiente (tendencia espontánea a la hiperpotasemia), no se recomienda PRETERAX 10 mg/2,5 mg porque el tratamiento debe iniciarse bajo supervisión médica, con una dosis inicial reducida.

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

Particularidades 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 de raza negra.

Intervención quirúrgica/anestesia:

En caso de anestesia, y sobre todo cuando el anestésico administrado es un fármaco con capacidad hipotensora, los IECAs 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 IECAs pueden causar hiperpotasemia al inhibir la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en los pacientes con una función renal normal. Los factores de riesgo para desarrollar hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (> 70 años), diabetes mellitus, acontecimientos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica y uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio; o aquellos pacientes tratados con otros medicamentos asociados con aumentos del potasio sérico (por ejemplo, heparina, cotrimoxazol también denominado trimetoprima/sulfametoxazol, otros IECAs, antagonistas de la angiotensina II, ácido acetilsalicílico ≥ 3 g/día, inhibidores de la COX-2 y AINES no selectivos, agentes inmunosupresores tales como ciclosporina o tacrolimus, trimetoprima) y especialmente antagonistas de la aldosterona o antagonistas de los receptores de angiotensina. El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio, particularmente en pacientes con insuficiencia renal, puede conducir a un aumento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, algunas veces mortales. Los diuréticos ahorradores de potasio y los antagonistas de los receptores de angiotensina deben usarse con precaución en los pacientes tratados con IECAs, vigilándose el potasio sérico y la función renal. 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. 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 secciones 4.8 y 4.9). Cualquier tratamiento diurético puede provocar una hiponatremia, de consecuencias a veces graves. La hiponatremia junto con hipovolemia puede causar deshidratación e hipotensión ortostática. La pérdida concomitante de iones cloruro puede llevar a una alcalosis metabólica compensatoria secundaria: la incidencia y el grado de este efecto son leves.

Potasemia:

La reducción del potasio con hipopotasemia constituye el riesgo principal de los diuréticos tiazídicos y afines. La hipopotasemia puede causar trastornos musculares. Se han comunicado casos de rhabdomiolisis, en su mayoría en el contexto de una hipopotasemia grave. Se debe prevenir el riesgo de aparición de hipopotasemia (< 3,4 mmol/l) en algunas poblaciones de alto riesgo, como los pacientes de edad avanzada y/o desnutridos, tanto si están o no polimedcados, los cirróticos con edemas y ascitis, los pacientes coronarios y los que presentan insuficiencia cardíaca.

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

Los pacientes que presentan un intervalo QT prolongado, ya sea su origen congénito o iatrogénico, son también de riesgo. La hipopotasemia, así como la bradicardia, actúa como un factor que favorece la aparición de trastornos graves del ritmo, en particular *torsades de pointes*, potencialmente mortales. En todos los casos, son necesarios controles más frecuentes de la potasemia. El primer control del potasio plasmático se debe efectuar durante la primera semana posterior al inicio del tratamiento. Si se detecta una hipopotasemia, es necesaria su corrección. La hipopotasemia en combinación con una concentración baja de magnesio sérico puede ser resistente al tratamiento a menos que se corrijan los niveles de magnesio sérico.

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.

Magnesio plasmático

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

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 solo 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 pacientes varones de edad avanzada y se debe corregir para las mujeres, multiplicando el resultado por 0,85.

La hipovolemia, secundaria a la pérdida de agua y de sodio inducida por el diurético al principio del tratamiento, implica una reducción del filtrado glomerular. El resultado puede ser un aumento de la urea sanguínea y de la 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*.

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

Las sulfonamidas, o los derivados de sulfonamida, son medicamentos que pueden causar una reacción idiosincrática que derive en un derrame coroideo con defecto del campo visual, una miopía transitoria y un glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas consisten en el inicio brusco de agudeza visual disminuida o en dolor ocular, y suelen aparecer horas o semanas después de comenzar el tratamiento.

El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede llevar a una pérdida permanente de visión. El tratamiento principal es interrumpir la administración del medicamento lo más rápido posible. Puede ser necesario considerar una atención médica urgente o tratamientos quirúrgicos si la presión intraocular permanece descontrolada. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a la sulfonamida o a la penicilina.

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

- Antiinflamatorios no esteroideos (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 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 alteración preexistente de la función renal. 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 al principio del 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).

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

Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema

El uso concomitante de IECAs con sacubitril/valsartán está contraindicado ya que aumenta el riesgo de angioedema (ver secciones 4.3 y 4.4). No deberá iniciarse el tratamiento con sacubitril/valsartán hasta que pasen 36 horas de la toma de la última dosis de perindopril. El tratamiento con perindopril no deberá iniciarse hasta que pasen 36 horas de la última dosis de sacubitril/valsartán (ver secciones 4.3 y 4.4).

El uso concomitante de IECAs con racecadotril, inhibidores de mTOR (ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) y gliptinas (ej., linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) puede provocar un aumento en el riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

- Medicamentos inductores de hiperpotasemia

Aunque el potasio sérico suele permanecer dentro de los niveles normales, en algunos pacientes tratados con PRETERAX 10 mg/2,5 mg puede producirse una hiperpotasemia. Algunos medicamentos o grupos

terapéuticos pueden aumentar la aparición de hiperpotasemia: aliskirén, sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio (ej., espironolactona, triamtereno o amilorida), IECAs, antagonistas de receptores de angiotensina II, AINEs, heparinas, agentes inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus, trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que se sabe que la trimetoprima actúa como un diurético ahorrador de potasio como la amilorida. La combinación de estos fármacos aumenta el riesgo de hiperpotasemia. Así pues, no se recomienda la combinación de PRETERAX 10 mg/2,5 mg con los medicamentos arriba citados. Si el uso concomitante está indicado, deberán usarse con precaución, vigilando frecuentemente el potasio sérico.

Uso concomitante contraindicado (ver sección 4.3):

- Aliskirén

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

- Tratamientos extracorpóreos

Los tratamientos extracorpóreos que implican el contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente, como diálisis o hemofiltración con ciertas membranas de alto flujo (por ejemplo, membranas de poliacrilonitrilo) y aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano, están contraindicados debido al riesgo de reacciones anafilactoides (ver sección 4.3). Si se requiere este tratamiento, se debe considerar el uso de un tipo diferente de membrana de diálisis o una clase diferente de medicamento antihipertensivo.

Usos concomitantes desaconsejados:

- Aliskirén

En pacientes que no presentan diabetes o insuficiencia renal, riesgo de hiperpotasemia, empeoramiento de la función renal y aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular (ver sección 4.4).

- Terapia concomitante con IECAs y antagonistas de los receptores de angiotensina II

Se ha descrito en la literatura médica que en pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida, insuficiencia cardíaca o con diabetes con lesión de órganos diana, la terapia concomitante con IECAs y antagonistas de los receptores de angiotensina II está asociada a una mayor frecuencia de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y empeoramiento de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un único fármaco que actúa sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona. El bloqueo dual (p. ej., al combinar un IECA con un antagonista del receptor de angiotensina II) debe limitarse a casos definidos individualmente con monitorización estrecha de la función renal, niveles de potasio y tensión arterial (ver sección 4.4).

- Estramustina

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

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

Hiperpotasemia (potencialmente letal), particularmente en combinación con insuficiencia renal (efectos hiperpotasémicos aditivos). Se desaconseja la combinación de perindopril con los medicamentos citados (ver sección 4.4). No obstante, si estuviera indicado el uso concomitante, se administrarán con precaución y bajo frecuente supervisión del potasio sérico. Para el uso de espironolactona en insuficiencia cardíaca, ver “Uso concomitante que requiere una precaución especial de empleo”.

Uso concomitante que requiere una precaución especial de empleo:

- Antidiabéticos (insulina, agentes hipoglucemiantes orales)

Estudios epidemiológicos sugieren que la administración concomitante de IECAs y medicamentos antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales) puede potenciar el efecto de disminución de

la glucosa en sangre con riesgo de hipoglucemia. Este efecto parece ser más probable durante las primeras semanas del tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal.

- **Diuréticos no ahorradores de potasio**

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

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

En insuficiencia cardiaca congestiva tratada con diuréticos, el IECA debe iniciarse a una dosis muy baja y, si es posible, después de reducir la dosis del diurético no ahorrador de potasio asociado.

En todos los casos, la función renal (niveles de creatinina) se debe monitorizar durante las primeras semanas del tratamiento con el IECA.

- **Diuréticos ahorradores de potasio (eplerenona, espironolactona)**

Con eplerenona o espironolactona a dosis entre 12,5 mg y 50 mg por día y con dosis bajas de IECAs: En el tratamiento de insuficiencia cardiaca de clase II o IV (NYHA) con una fracción de eyección < 40 %, y previamente tratada con IECAs y diuréticos del asa, existe un riesgo de hiperpotasemia, potencialmente letal, especialmente en caso de incumplimiento de las recomendaciones de prescripción en esta asociación. Antes de iniciar la asociación, comprobar la ausencia de hiperpotasemia e insuficiencia renal.

Se recomienda una estrecha supervisión de la potasemia y la creatininemia una vez a la semana durante el primer mes de tratamiento y después mensualmente.

Usos concomitantes que se deben tener en cuenta:

- **Antihipertensivos y vasodilatadores**

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

- **Alopurinol, agentes citostáticos o inmunosupresores, corticoesteroides sistémicos o procainamida**

La administración concomitante con IECAs puede conllevar un mayor riesgo de leucopenia (ver sección 4.4).

- **Anestésicos**

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

- **Simpaticomiméticos**

Los simpaticomiméticos pueden disminuir los efectos antihipertensivos de los IECAs.

- **Sales de oro**

En raras ocasiones se han descrito reacciones nitritoides (síntomas que incluyen rubefacción de la cara, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes tratados simultáneamente con oro por vía inyectable (aurotiomalato de sodio) y 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, como por ejemplo: los antiarrítmicos de clase Ia (p. ej. quinidina, hidroquinidina, disopiramida); los antiarrítmicos de clase III (p. ej. amiodarona, dofetilida, ibutilida, bretilio, sotalol); algunos antipsicóticos: fenotiazinas (p. ej. clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), benzamidas (p. ej. amilsuprida, sulpirida, sultoprida, tiaprida), butirofenonas (p. ej. droperidol, haloperidol), otros antipsicóticos (p. ej. pimozida); otros fármacos (p. ej. 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 y/o la hipomagnesemia predisponen a los efectos tóxicos de los digitálicos. Se recomienda controlar el potasio plasmático, el magnesio plasmático y el ECG y, si es necesario, ajustar el tratamiento.

- **Alopurinol:**

La asociación con indapamida puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

Usos concomitantes que se deben tener en cuenta:

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

Mientras que las asociaciones racionales son útiles en algunos pacientes, aún puede producirse hipopotasemia o hiperpotasemia (especialmente en pacientes con insuficiencia renal o diabetes). Debe controlarse la potasemia y el ECG y, si fuera necesario, adaptar el tratamiento.

- **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 creatinemia es mayor que 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, tacrolimus:**

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

- **Corticoesteroides, tetracosactida (sistémicos):**

Disminución del efecto antihipertensor (retención de sodio y agua ocasionada por los corticoides).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Debido a los efectos de los componentes individuales de esta asociación sobre el embarazo y la lactancia, PRETERAX 10 mg/2,5 mg no está recomendado durante el primer trimestre de embarazo. PRETERAX 10 mg/2,5 mg está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres de embarazo. PRETERAX 10 mg/2,5 mg no está recomendado durante la lactancia. Por tanto se debe tomar una decisión entre abandonar la lactancia o interrumpir el tratamiento con PRETERAX 10 mg/2,5 mg, 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 del feto si se ha producido una exposición a IECAs desde el segundo trimestre del embarazo. Se debe ejercer una observación estrecha en relación con hipotensión en lactantes cuyas madres hayan tomado IECAs (ver secciones 4.3 y 4.4).

Asociado con indapamida:

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

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

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

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de indapamida durante el embarazo.

Lactancia:

PRETERAX 10 mg/2,5 mg no está recomendado durante la lactancia.

Asociado con perindopril:

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

Asociado con indapamida:

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

La indapamida está estrechamente relacionada con los diuréticos tiazídicos, los cuales se han asociado, durante la lactancia, con la disminución o incluso la supresión de la lactancia.

La indapamida no está recomendado durante la lactancia.

Fertilidad:

Comunes a perindopril e indapamida

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los dos componentes activos, individualmente o combinados en PRETERAX 10 mg/2,5 mg, 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 o utilizar máquinas puede verse alterada.

4.8 Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad:

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

Las reacciones adversas observadas más frecuentes notificadas son:

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

b. Listado tabulado de reacciones adversas

En los estudios clínicos y/o en la experiencia poscomercialización se han observado las siguientes reacciones adversas, que se clasifican según las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Perindopril	Indapamida
Infecciones e infestaciones	Rinitis	Muy rara	-
Trastornos endocrinos	Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)	Rara	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Eosinofilia	Poco frecuente*	-
	Agranulocitosis (ver sección 4.4)	Muy rara	Muy rara
	Anemia aplásica	-	Muy rara
	Pancitopenia	Muy rara	-
	Leucopenia	Muy rara	Muy rara
	Neutropenia (ver sección 4.4)	Muy rara	-
	Anemia hemolítica	Muy rara	Muy rara
Trombocitopenia (ver sección 4.4)	Muy rara	Muy rara	

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Perindopril	Indapamida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (reacciones mayoritariamente dermatológicas, en pacientes con una predisposición a reacciones alérgicas y asmáticas)	-	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia (ver sección 4.4)	-	Frecuente
	Hipoglucemia (ver secciones 4.4 y 4.5)	Poco frecuente*	-
	Hiperpotasemia, que revierte con la suspensión del tratamiento (ver sección 4.4)	Poco frecuente*	-
	Hiponatremia (ver sección 4.4)	Poco frecuente*	Poco frecuente
	Hipocloremia	-	Rara
	Hipomagnesemia	-	Rara
	Hipercalcemia	-	Muy rara
Trastornos psiquiátricos	Alteraciones del humor	Poco frecuente	-
	Depresión	Poco frecuente*	-
	Alteraciones del sueño	Poco frecuente	-
	Confusión	Muy rara	-
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Frecuente	-
	Cefalea	Frecuente	Rara
	Parestesia	Frecuente	Rara
	Disgeusia	Frecuente	-
	Somnolencia	Poco frecuente*	-
	Síncope	Poco frecuente*	Frecuencia no conocida
	Ictus posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4)	Muy rara	-
Posibilidad de aparición de encefalopatía hepática en caso de insuficiencia hepática (ver secciones 4.3 y 4.4)	-	Frecuencia no conocida	
Trastornos oculares	Alteraciones visuales	Frecuente	Frecuencia no conocida
	Miopía (ver sección 4.4)	-	Frecuencia no conocida
	Glaucoma de ángulo cerrado agudo	-	Frecuencia no conocida
	Derrame coroideo	-	Frecuencia no conocida
	Visión borrosa	-	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Frecuente	Rara
	Acúfenos	Frecuente	-
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Poco frecuente*	-
	Taquicardia	Poco frecuente*	-
	Angina de pecho (ver sección 4.4)	Muy rara	-

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Perindopril	Indapamida
	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	Muy rara	Muy rara
	Infarto de miocardio, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en los pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4)	Muy rara	-
	<i>Torsade de pointes</i> (potencialmente fatal) (ver sección 4.4 y 4.5)	-	Frecuencia no conocida
	Hipotensión (y efectos relacionados con la hipotensión) (ver sección 4.4)	Frecuente	Muy rara
Trastornos vasculares	Vasculitis	Poco frecuente*	-
	Rubefacción	Rara*	-
	Fenómeno de Raynaud	No conocida	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos (ver sección 4.4)	Frecuente	-
	Disnea	Frecuente	-
	Broncoespasmo	Poco frecuente	-
	Neumonía eosinofílica	Muy rara	-
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Frecuente	-
	Estreñimiento	Frecuente	Rara
	Diarrea	Frecuente	-
	Dispepsia	Frecuente	-
	Náuseas	Frecuente	Rara
	Vómitos	Frecuente	Poco frecuente
	Sequedad de boca	Poco frecuente	Rara
Trastornos hepato biliares	Pancreatitis	Muy rara	Muy rara
	Hepatitis (ver sección 4.4)	Muy rara	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	Función hepática anormal	-	Muy rara
	Prurito	Frecuente	-
	Erupción	Frecuente	-
	Erupciones maculopapulares	-	Frecuente
	Urticaria (ver sección 4.4)	Poco frecuente	Muy rara
	Angioedema (ver sección 4.4)	Poco frecuente	Muy rara
	Purpura	-	Poco frecuente
	Hiperhidrosis	Poco frecuente	-
	Reacciones de fotosensibilidad	Poco frecuente *	Frecuencia no conocida
	Pemfigoide	Poco frecuente *	-
	Empeoramiento de la psoriasis	Rara *	-
	Eritema multiforme	Muy rara	-
	Necrólisis epidérmica tóxica	-	Muy rara
	Síndrome Stevens-Johnson	-	Muy rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	Frecuente	- Frecuencia no conocida
	Posible empeoramiento de un lupus eritematoso diseminado ya establecido	-	Frecuencia no conocida
	Artralgia	Poco frecuente*	-
	Mialgia	Poco frecuente*	- Frecuencia no conocida-

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Perindopril	Indapamida
	Debilidad muscular	-	Frecuencia no conocida
	Rabdomiolisis	-	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal	Poco frecuente	Muy rara
	Anuria/oliguria	Rara*	-
	Insuficiencia renal aguda	Rara	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Frecuente	-
	Dolor torácico	Poco frecuente*	-
	Malestar general	Poco frecuente*	-
	Edema periférico	Poco frecuente*	-
	Pirexia	Poco frecuente*	-
	Fatiga	-	Rara
Exploraciones complementarias	Urea elevada en sangre	Poco frecuente *	-
	Creatinina elevada en sangre	Poco frecuente *	-
	Bilirrubina elevada en sangre	Rara	-
	Enzimas hepáticas aumentadas	Rara	Frecuencia no conocida
	Disminución de la hemoglobina y disminución del hematocrito (ver sección 4.4)	Muy rara	-
	Glucemia aumentada	-	Frecuencia no conocida
	Uricemia aumentada	-	Frecuencia no conocida
	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado (ver secciones 4.4 y 4.5)	-	Frecuencia no conocida
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Caída	Poco frecuente *	-

*Frecuencia calculada a partir de los datos de los ensayos clínicos para los acontecimientos adversos notificados después de la comercialización (notificación espontánea).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de notificación nacional en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Síntomas

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

Tratamiento

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

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

PRETERAX 10 mg/2,5 mg es la asociación del perindopril, sal de arginina, un IECA, 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

Relacionado con perindopril:

El perindopril es un IECA, que transforma la angiotensina I en angiotensina II, una sustancia vasoconstrictora. Además, la 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 cardíaca 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.

Efectos farmacodinámicos

Relacionadas con PRETERAX 10 mg/2,5 mg:

En el hipertenso, independientemente de la edad, PRETERAX 10 mg/2,5 mg 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 y controlado frente a enalapril ha evaluado, mediante ecocardiografía, el efecto de la asociación perindopril/indapamida en monoterapia sobre la hipertrofia ventricular izquierda (HVI).

En PICXEL, los pacientes hipertensos con HVI (definida como índice de masa ventricular izquierda (IMVI) $> 120 \text{ g/m}^2$ en hombres y $> 100 \text{ g/m}^2$ en mujeres) recibieron aleatoriamente perindopril terc-butilamina 2 mg (equivalente a 2,5 mg de perindopril arginina)/indapamida 0,625 mg o enalapril 10 mg una vez al día, durante un año de tratamiento. La dosis se adaptó en función del control de la presión arterial, hasta 8 mg de perindopril terc-butilamina (equivalente a 10 mg de perindopril arginina) y 2,5 mg de indapamida o 40 mg de enalapril una vez al día. Solo el 34 % de los individuos permaneció tratado con perindopril terc-butilamina 2 mg (equivalente a 2,5 mg de perindopril arginina)/indapamida 0,625 mg (frente al 20 % con enalapril 10 mg).

Al final del tratamiento, el IMVI había disminuido significativamente más en el grupo perindopril/indapamida ($-10,1 \text{ g/m}^2$) que en el grupo de enalapril ($-1,1 \text{ g/m}^2$) en toda la población de pacientes aleatorizados. La diferencia entre grupos en el cambio del IMVI fue de $-8,3 \text{ g/m}^2$ (IC 95 % $(-11,5; -5,0)$, $p < 0,0001$).

Se alcanzó un mejor efecto sobre el IMVI con la dosis de 8 mg de perindopril terc-butilamina (equivalente a 10 mg de perindopril arginina)/2,5 mg de indapamida.

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

Relacionadas con perindopril:

El 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 IECA 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 relativos al 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 IECA 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 IECAs y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los IECAs 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 IECA o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, con o sin problemas cardiovasculares. 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.

Población pediátrica

No existen datos disponibles con PRETERAX 10 mg/2,5 mg en niños.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Relacionadas con PRETERAX 10 mg/2,5 mg:

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

Relacionadas con perindopril:

Absorción y biodisponibilidad

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.

Dado que la ingesta de alimentos disminuye la conversión a perindoprilato y, por tanto, la biodisponibilidad, el perindopril debe administrarse por vía oral en una sola toma al día por la mañana antes del desayuno.

Distribución

El volumen de distribución es aproximadamente de 0,2 l/kg para perindoprilato libre. La unión del perindoprilato a proteínas plasmáticas es del 20 %, principalmente a la ECA, pero depende de la concentración.

Biotransformación

El perindopril es un profármaco. La biodisponibilidad del metabolito activo perindoprilato es del 27 %. Además del perindoprilato activo, el perindopril produce cinco metabolitos inactivos. La concentración plasmática máxima de perindoprilato se alcanza a las 3 o 4 horas.

Eliminación

El perindoprilato se elimina por la orina y la semivida terminal de la fracción libre es de aproximadamente 17 horas, lo que permite alcanzar el estado de equilibrio a los 4 días.

Linealidad/no linealidad

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La eliminación del perindoprilato es más lenta en pacientes de edad avanzada y también en pacientes con insuficiencia cardiaca o renal.

Insuficiencia renal

En caso de insuficiencia renal es deseable un ajuste de la dosis dependiendo del grado de insuficiencia (aclaramiento de creatinina).

En caso de diálisis

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

Cirrosis

En el paciente cirrótico, la cinética del perindopril varía: la eliminación hepática de la molécula original disminuye a la mitad. Sin embargo, la cantidad de perindoprilato formado no disminuye, por lo cual no se necesita ningún ajuste de la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4).

Relacionadas con indapamida:

Absorción

La indapamida se absorbe con rapidez y en su totalidad en el tracto digestivo.

La concentración plasmática máxima se alcanza en humanos alrededor de una hora después de la administración oral del producto.

Distribución

La unión a las proteínas plasmáticas es del 79 %.

Biotransformación y eliminación

La semivida de eliminación oscila entre 14 y 24 horas (media de 18 horas). Las administraciones reiteradas no provocan acumulación. La eliminación es esencialmente urinaria (70 % de la dosis) y fecal (22 %) en forma de metabolitos inactivos.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

PRETERAX 10 mg/2,5 mg 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 efectos tóxicos maternos sin efectos teratogénicos en la rata.

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

Relacionados con perindopril:

En los 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 IECAs, 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.

La fertilidad no se vio alterada en las ratas macho o hembra.

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 (de 40 a 8000 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.

Los estudios de toxicidad para la reproducción no mostraron embriotoxicidad ni teratogenicidad, y la fertilidad no se vio alterada.

Indapamida no presenta propiedades mutagénicas ni carcinogénicas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo:

Lactosa monohidratada, estearato de magnesio (E470B), maltodextrina, sílice coloidal anhidra (E551), glicolato sódico de almidón (tipo A)

Recubrimiento:

Glicerol (E422), hipromelosa (E464), macrogol 6000, estearato de magnesio (E470B), dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.
Condiciones de conservación : debajo de 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

14, 20, 28, 30 o 50 comprimidos en envase de polipropileno provisto de un dispensador de comprimidos de polietileno de baja densidad y de un tapón de polietileno de baja densidad que contiene un gel desecante blanco.

Caja de 1 envase de 14, 20, 28, 30 o 50 comprimidos.

Caja de 2 envases de 28, 30 o 50 comprimidos.

Caja de 3 envases de 30 comprimidos.

Caja de 10 envases de 50 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes - Cedex
France

8. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

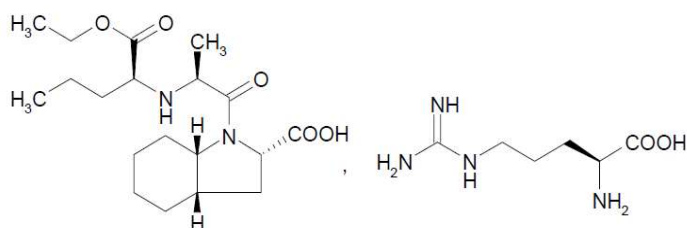
22/09/2022

9. MONOGRAFÍA QUÍMICA

Preterax

Código ATC: C09BA04

Perindopril arginina



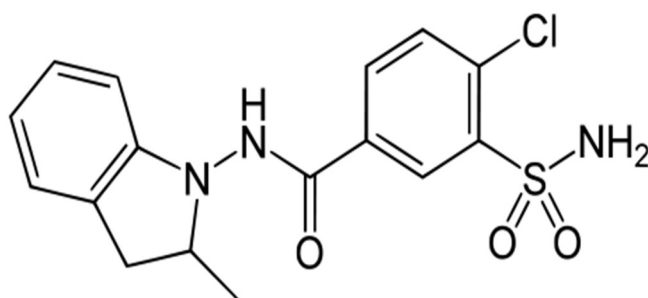
Fórmula molecular: C₁₉H₃₂N₂O₅, C₆H₁₄N₄O₂

Peso molecular: 542,7 (368,474 + 174,203)

Nombre químico: (2S, 3aS, 7aS) -1 - [(2S) -2 - [[(2S) -1-etoxi-1-oxopentan-2-il] amino] propanoil] - 2,3,3a, 4,5, Ácido 6,7,7a-octahidroindol-2-carboxílico; ácido (2S) -2-amino-5-(diaminometilidenamino) pentanoico

Referencia : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Perindopril-arginine>

Indapamida



Fórmula molecular: C₁₆H₁₆ClN₃O₃S

Peso molecular: 365.835 g/mol

Nombre químico: 4-cloro-N- (2-metil-2,3-dihidroindol-1-il) -3-sulfamoilbenzamida

Referencia : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Indapamide>

10. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60364161>