

PRETERAX 5®
PERINDOPRIL - INDAPAMIDA
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
Industria Francesa

COMPOSICIÓN

Cada comprimido contiene

Perindopril arginina 5 mg. (Corresponde a Perindopril base 3,395), Indapamida 1,25 mg.

Excipientes: Lactosa monohidratada; Estearato de magnesio (E470B); Maltodextrina; Sílice coloidal anhidra (E551); Carboximetilalmidón sódico (A); Glicerol (E422); Hipromelosa (E464); Macrogol 6000; Dióxido de titanio (E171).

INDICACIONES

Hipertensión arterial esencial. Preterax 5 mg está indicado en pacientes cuya presión arterial no se controla de forma adecuada únicamente con Perindopril.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Preterax 5 mg es la asociación del perindopril, sal de arginina, un inhibidor de la enzima convertidora de la 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.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Grupo Fármaco terapéutico: perindopril y diuréticos,

Código ATC: C09BA04

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Relacionado con Preterax 5 mg:

Produce una sinergia aditiva de los efectos antihipertensores de los dos componentes.

Relacionado con Perindopril:

Es un inhibidor de la enzima convertidora (IECA) de la angiotensina I en angiotensina II, sustancia vasoconstrictora que al mismo tiempo estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal, y por otro lado la degradación de la bradiquinina en heptapéptidos inactivos.

Sus efectos son:

- Disminución de la secreción de aldosterona,
- Elevación de la actividad de la renina plasmática con eliminación de retrocontrol negativo ejercido por la aldosterona,
- Disminución de las resistencias periféricas totales con acción sobre el territorio muscular y renal 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 concentración de renina baja o normal.

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

El perindopril reduce el trabajo del corazón:

- por efecto vasodilatador venoso, probablemente debido a una modificación del metabolismo de las prostaglandinas: disminución de la precarga,
- disminuyendo las resistencias periféricas totales: disminución de la poscarga.

Los estudios realizados en pacientes con insuficiencia cardiaca han puesto de relieve:

- una disminución de las presiones de llenado de ambos ventrículos,
- disminución de las resistencias vasculares periféricas totales,
- un aumento del gasto cardíaco y una mejoría del índice cardíaco,
- un incremento del flujo sanguíneo regional en el músculo.

Así mismo, también una mejoría en las pruebas de esfuerzo.

Relacionado con Indapamida:

La indapamida es un derivado sulfamídico con un núcleo indol, relacionado con los diuréticos tiazídicos desde el 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 la diuresis y ejerciendo una acción antihipertensiva.

Efectos farmacodinámicos:

Relacionados con Preterax 5 mg:

En el hipertenso, sin tener en cuenta la edad, ejerce un efecto antihipertensivo dependiente de la dosis sobre las presiones arteriales diastólicas y sistólicas en decúbito y de pie. Este efecto antihipertensivo se prolonga durante 24 hs.

La reducción de la presión se obtiene en menos de un mes, sin taquifilaxia; la suspensión del tratamiento no se acompaña de efecto rebote. En estudios clínicos, la administración simultánea de perindopril e indapamida tuvo efectos antihipertensivos de tipo sinérgico en relación con cada uno de los productos administrados por separado.

PICXEL, un estudio multicéntrico, aleatorizado, en doble ciego, controlado contra enalapril evaluó por ecografía los efectos de la asociación perindopril/indapamida en monoterapia sobre la hipertrofia ventricular izquierda (HVI).

En el estudio PICXEL, los pacientes hipertensos con HVI (definida por un índice de masa ventricular izquierda (IMVI) > 120 g/m² en hombres y > 100 g/m² en mujeres) fueron distribuidos de manera aleatoria en 2 grupos para un año de tratamiento: perindopril tert-butilamina 2 mg (o sea, 2,5 mg de perindopril arginina)/indapamida 0,625 o enalapril 10 mg, en una toma al día. La posología podía ser adaptada en función del control de la presión arterial hasta alcanzar perindopril tert-butilamina 8 mg (o sea 10 mg de perindopril arginina)/indapamida 2,5 mg o enalapril 40 mg en una toma al día. Solo el 34% de los pacientes continuaron a ser tratados con perindopril tert-butilamina 2 mg (o sea 2,5 mg de perindopril arginina)/indapamida 0,625 mg (contra un 20% con enalapril 10 mg).

Al final del tratamiento, la IMVI había disminuido de manera significativamente mayor en el grupo perindopril/indapamida (-10,1 g/m²) que en el grupo enalapril (-1,1 g/m²) en la población total de pacientes aleatorizados. La diferencia de variación de la IMVI entre los dos grupos era de -8,3 g/m² (IC 95% (-11,5, -5,0), p<0,0001).

Se obtuvo un efecto más importante sobre la IMVI a la dosis de perindopril 8 mg (o sea 10 mg de perindopril arginina)/indapamida 2,5 mg.

Con respecto a la presión arterial, las diferencias medias estimadas entre los 2 grupos en la población aleatorizada fueron respectivamente de -5,8 mmHg (IC 95% (-7,9, -3,7), p<0,001) para la presión arterial sistólica y de -2,3 mmHg (IC 95% (-3,6, -0,9), p=0,0004) para la presión arterial diastólica, en favor del grupo perindopril/indapamida.

Relacionados con Perindopril:

Perindopril es activo en todos los estadios de la hipertensión arterial: leve, moderada o severa; 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 a las 24 horas está aumentando: 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 y de un diurético tiazídico disminuye el riesgo de hipopotasemia inducida por el diurético solo.

Relacionados con Indapamida:

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

Este medicamento reduce la hipertrofia ventricular izquierda. Por encima de una cierta dosis, se alcanza una meseta de efecto antihipertensivo con los diuréticos tiazídicos y los fármacos relacionados, mientras que los efectos adversos continúan aumentando. En caso de que el tratamiento no resulte eficaz, no hay que aumentar la 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 aliskiren que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskiren que en el de placebo.

Población pediátrica: No existen datos disponibles con Preterax 5 mg en niños.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Relacionadas con Preterax 5 mg:

La administración de la asociación perindopril / indapamida no modifica los parámetros farmacocinéticos con relación a su administración por separado.

Relacionado 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 a proteínas plasmáticas es del 20 %, principalmente a la enzima convertidora de angiotensina, pero depende de la concentración.

Biotransformación

El perindopril es un profármaco. El 27% de la dosis administrada de perindopril alcanza la circulación sanguínea como el metabolito activo, perindoprilato.

Además del perindoprilato activo, el perindopril produce cinco metabolitos inactivos. La concentración plasmática máxima de perindoprilato se alcanza a las 3 o 4 horas.

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 concentración plasmática.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: La eliminación del perindoprilato es más lenta en ancianos y también en enfermos con insuficiencia cardiaca o renal.

Insuficiencia renal: En insuficiencia renal es deseable un ajuste de dosis dependiendo del grado de insuficiencia (clearance 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.

Relacionadas con Indapamida:

Absorción

Se absorbe con rapidez y en su totalidad en el tracto digestivo. La concentración plasmática máxima se alcanza a la hora de la toma oral.

Distribución

La unión a las proteínas plasmáticas es del 79%.

Biotransformación y eliminación

La vida media 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 pacientes con insuficiencia renal.

DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

La asociación presenta una toxicidad ligeramente mayor que la de sus componentes. Las manifestaciones renales no parecen potenciarse en la rata. No obstante, la asociación produjo toxicidad gastrointestinal en el perro y pareció aumentar los efectos tóxicos maternos en la rata (con relación al perindopril). Sin embargo, estos efectos adversos se manifiestan con niveles de dosis correspondientes a un margen de seguridad muy marcado en comparación con los utilizados en terapéutica.

Los estudios preclínicos realizados por separado con perindopril e indapamida, no muestran potencial genotóxico, o carcinogénico. Los estudios de toxicidad reproductiva no han mostrado efecto embriotóxico ni teratogénico ni afectación de la fertilidad.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral. Posología según indicación médica.

Un comprimido de Preterax 5 mg en una toma diaria preferentemente por la mañana, y antes del desayuno.

Preterax 5 mg se debe utilizar cuando la presión sanguínea no se controla adecuadamente con Preterax. Cuando clínicamente sea apropiado, se puede contemplar el cambio directo de monoterapia a Preterax 5 mg.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada: El tratamiento debe iniciarse después de tener en cuenta la respuesta de la presión arterial y la función renal.

Insuficiencia renal: en caso de insuficiencia renal grave (clearance de la creatinina < 30 ml/min), el tratamiento está contraindicado. En pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina de 30-60 ml/min) se recomienda comenzar el tratamiento con la dosis adecuada de la combinación.

En pacientes con clearance de creatinina mayor o igual a 60 ml/min, no es necesario modificar la dosis. La práctica médica normal incluye control periódico de la creatinina y del potasio.

Pacientes con insuficiencia hepática: 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 perindopril, solo o en combinación, en niños y adolescentes, por lo que Preterax 5 mg no debe utilizarse en niños y adolescentes. No se dispone de datos.

CONTRAINDICACIONES

Relacionadas con Preterax 5 mg:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes dializados.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada no tratada.

Relacionadas con Perindopril:

- Hipersensibilidad al perindopril o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).
- Antecedentes de angioedema (edema de Quincke) relacionados con la toma de un IECA.
- Angioedema idiopático/hereditario.
- Segundo y tercer trimestres de embarazo.
- Uso concomitante de PRETERAX 5 con medicamentos con aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver "Interacciones con otros medicamentos" y "Propiedades Farmacodinámicas").
- Uso concomitante con sacubitril/valsartán. El tratamiento que contiene perindopril deberá iniciarse pasadas al menos 36 horas desde la última dosis de

sacubitril/valsartán (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y “Interacciones medicamentosas”).

- Tratamientos extracorpóreos que implican el contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente (ver “Interacciones medicamentosas”).
- Estenosis bilateral significativa de las arterias renales o estenosis de la arteria del único riñón funcional (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Relacionadas con Indapamida:

- Hipersensibilidad a indapamida o a cualquier otra sulfonamida.
- Insuficiencia renal grave (clearance de creatinina por debajo de 30 ml/min).
- Encefalopatía hepática.
- Insuficiencia hepática grave.
- Hipopotasemia.

ADVERTENCIAS

Relacionadas a Preterax 5 mg:

Litio: La combinación de litio con la asociación de perindopril e indapamida no está generalmente recomendada.

Relacionadas con Perindopril:

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

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o 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 ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver “Interacciones medicamentosas” y Propiedades Farmacológicas”).

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 inhibidores de la ECA 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.

Neutropenia/agranulocitosis/trombocitopenia/anemia:

Se han señalado casos de neutropenia/agranulocitosis, de trombocitopenia y de anemia en pacientes que recibían inhibidores de la enzima convertidora. Es raro que una neutropenia ocurra en pacientes con una función renal normal y ningún otro factor de riesgo. El perindopril debe ser utilizado con precaución en pacientes que presenten una enfermedad vascular del colágeno, que reciban un tratamiento inmuno-supresor, alopurinol o procainamida, o una asociación de estos factores de riesgo, en particular si existe una alteración preexistente de la función renal. Algunos de estos pacientes han presentado infecciones graves, que en algunos casos no respondían a una antibioterapia intensiva. Si se utiliza el perindopril en esos pacientes, se aconseja una supervisión regular de la fórmula sanguínea (recuento de glóbulos blancos) y los pacientes deben ser advertidos de señalar cualquier signo de infección (por ejemplo: dolor de garganta, fiebre) (Ver “Interacciones medicamentosas” y “Reacciones adversas”).

Hipertensión renovascular

Existe un riesgo aumentado de hipotensión e insuficiencia renal en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria del único riñón funcional que son tratados con IECAs (ver “Contraindicaciones”). 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/angioedemas:

Rara vez se ha señalado angioedema de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con un inhibidor de la enzima convertidora, incluyendo el perindopril (Ver “Reacciones adversas”). Esta reacción puede aparecer en cualquier momento del tratamiento.

En tales casos, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con perindopril y observar al paciente hasta la desaparición completa de los síntomas. Cuando el edema solo afecta a la cara y los labios, la evolución es en general regresiva sin tratamiento, aunque los antihistamínicos han demostrado ser útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema asociado a un edema laríngeo puede ser mortal. Cuando afecta a la lengua, la glotis o la laringe, puede resultar en una obstrucción de las vías respiratorias. Se debe administrar rápidamente un tratamiento apropiado con una inyección subcutánea de adrenalina 1/1.000 (0,3 ml a 0,5 ml) y/o tomar otras medidas que liberen las vías respiratorias. La frecuencia de angioedemas señalada es más elevada en los pacientes de raza negra que en los de otras razas.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado a la administración de un inhibidor de la enzima convertidora podrían tener un mayor riesgo de presentar un angioedema con un tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora.

Un angioedema intestinal ha sido raramente señalado en pacientes tratados con un inhibidor de la enzima convertidora. Estos pacientes presentaron dolores abdominales (con o sin náuseas o vómitos); en ciertos casos no estuvo precedido de un angioedema facial y los niveles de la C-1 esterasa eran normales. El diagnóstico fue efectuado por un escán abdominal, ecografía, o durante cirugía y los síntomas desaparecieron al cesar el tratamiento por IECA. El angioedema intestinal debe ser parte del diagnóstico diferencial en caso de dolor abdominal en pacientes bajo IECA.

La combinación de perindopril con sacubitril/valsartán está contraindicada debido al aumento de riesgo de angioedema (ver “Contraindicaciones”). 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 “Contraindicaciones” e “interacciones medicamentosas”). 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 (ej., 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 señalado casos aislados de reacciones anafilactoides prolongadas, amenazando la vida del paciente, con la administración de un inhibidor de la enzima convertidora durante tratamientos de desensibilización con veneno de himenópteros (abejas, avispa). Los inhibidores de la enzima convertidora deben ser utilizados con precaución en pacientes alérgicos tratados

para desensibilización y evitados en aquellos que reciban una inmunoterapia con venenos (suero anti-veneno). No obstante, estas reacciones pueden ser evitadas interrumpiendo de manera transitoria el tratamiento con el inhibidor de la enzima convertidora durante por lo menos 24 horas en los pacientes que requieran tanto un tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora como una desensibilización.

Reacciones anafilactoides durante una aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL): Raramente, los pacientes tratados con IECA han presentado reacciones anafilactoides que pueden ser fatales, durante una aféresis de lipoproteínas de baja densidad por adsorción con sulfato de dextrano. Estas reacciones pueden ser evitadas en los pacientes suspendiendo transitoriamente el tratamiento por IECA antes de cada aféresis.

Pacientes hemodializados: Se han señalado reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alta permeabilidad (por ejemplo, AN 69®) y tratados con un IECA. Se debe utilizar otro tipo de membrana de diálisis u otra clase de agente antihipertensivo en estos pacientes.

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: Los IEC no deben ser comenzados durante el embarazo. A no ser que el tratamiento con IEC sea considerado como esencial, se recomienda que las pacientes que planean un embarazo modifiquen su tratamiento antihipertensivo por un medicamento con un perfil de seguridad establecido durante el embarazo. En caso de diagnóstico de embarazo, el tratamiento por IEC debe ser suspendido inmediatamente y un tratamiento alternativo comenzado si necesario (ver “Contraindicaciones” y “Fertilidad, Embarazo y Lactancia”).

Relacionado con Indapamida:

Encefalopatía hepática

En caso de afección hepática, especialmente en caso de desequilibrio electrolítico los diuréticos tiazídicos y los fármacos relacionados pueden inducir encefalopatía hepática, que puede conducir al coma hepático. En este caso, suspender inmediatamente la administración del diurético.

Fotosensibilidad:

Se han señalado casos de fotosensibilidad con los diuréticos tiazídicos o relacionados.

Si una reacción de fotosensibilidad ocurre durante el tratamiento, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si se considera necesaria la administración de un diurético, se recomienda proteger las zonas expuestas a los UVA artificiales.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO:

Relacionadas a Preterax 5 mg:

Insuficiencia renal: En caso de insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <30 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 luego se iniciará de nuevo con una dosis reducida o bien con uno solo de los componentes.

En estos enfermos, la práctica médica normal requiere un monitoreo periódico del potasio y de la creatinina, después de 15 días de tratamiento y luego cada 2 meses durante el periodo 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 normalmente 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 repentina 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 monitorearán 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 con efecto notorio

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

Niveles de sodio:

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

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 en niños y adolescentes, solo o asociado.

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.

Ancianos: Se debe valorar la función renal y la potasemia antes de comenzar el tratamiento. La dosis inicial 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 diagnosticada: 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.

Si Preterax 5 mg se prescribe a pacientes con diagnóstico o sospecha de estenosis de la arteria renal, el tratamiento se debe iniciar en un hospital con una dosis baja, vigilando la función renal y la potasemia, puesto que algunos pacientes han desarrollado una insuficiencia renal funcional, reversible al suspender el tratamiento.

Insuficiencia cardíaca/insuficiencia cardíaca grave: En los pacientes con insuficiencia cardíaca grave (estadio IV) o con diabetes insulino dependiente (tendencia espontánea a la hiperpotasemia), el tratamiento se iniciará bajo supervisión médica con una dosis inicial reducida. No se debe interrumpir el tratamiento con un betabloqueante 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), el tratamiento se iniciará bajo supervisión médica con una dosis inicial reducida.

En los pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina, la glucemia debe ser estrictamente controlada, en particular durante el primer mes de tratamiento con un IECA (ver "Interacciones medicamentosas").

Particularidades étnicas: Al igual que los otros IECA, el perindopril es aparentemente menos eficaz sobre la disminución de la presión arterial en los pacientes de raza negra que en los de otra raza, probablemente debido a una frecuencia más elevada de estados de renina bajos en la población de raza negra.

Intervención quirúrgica/Anestesia: En caso de anestesia, y sobre todo cuando la anestesia es practicada utilizando agentes con un potencial hipotensor, los inhibidores de la enzima convertidora pueden causar hipotensión. Por tanto, se recomienda una interrupción terapéutica, de ser posible, el día antes de la intervención para los inhibidores de la enzima convertidora de acción prolongada, como el perindopril.

Estenosis de la válvula mitral o aórtica / cardiomiopatía hipertrófica: Los inhibidores de la enzima convertidora deben ser utilizados con precaución en pacientes con una obstrucción de la vía de eyección del ventrículo izquierdo.

Insuficiencia hepática: Rara vez, los IECA se han asociado con un síndrome que se inicia con una ictericia colestásica y que puede llevar a una necrosis hepática fulminante y (en ocasiones) muerte. No se comprende el mecanismo de este síndrome. Aquellos pacientes que estén tomando IECA y que desarrollen ictericia o un aumento considerable de las enzimas hepáticas deben suspender el IECA y recibir un seguimiento médico apropiado.

Hiperpotasemia: Se han observado elevaciones de la potasemia en algunos pacientes tratados con IECA, incluido el perindopril. Los IECA 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 de la hiperpotasemia son una insuficiencia renal, una degradación de la función renal, la edad (> 70 años), la diabetes, los eventos intercurrentes como la deshidratación, descompensación cardiaca aguda, acidosis metabólica, utilización concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo: espironolactona, eplerenona, triamtireno, amilorida), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio o la administración de otros tratamiento que aumentan la potasemia (por ejemplo: heparina), otros inhibidores de ECA, antagonistas de la angiotensina II, ácido acetilsalicílico ≥ 3 g/día, inhibidores de la COX-2 y AINES no selectivos, agentes inmunosupresores tales como ciclosporina o tacrolimus, trimetoprima) y especialmente antagonistas de la aldosterona o antagonistas de los receptores de angiotensina.. El uso de suplementos de potasio, de diuréticos ahorradores de potasio o de sucedáneos de la sal que contienen potasio, en particular en pacientes con una función renal alterada, puede provocar una elevación significativa de la potasemia. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, a veces fatales. Los diuréticos ahorradores de potasio y los antagonistas de los receptores de angiotensina deben usarse con precaución en los pacientes tratados con IECA, vigilándose el potasio sérico y la función renal. Si el uso concomitante de los agentes mencionados anteriormente es considerado necesario, deben ser utilizados con precaución y un control frecuente de la potasemia debe ser efectuado.

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 cual un control regular es indispensable. Dicho control debe ser más frecuente en ancianos y pacientes cirróticos. 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 rhabdomiólisis, 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 ancianos y/o desnutridos, tanto si están o no polimedicados, 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 torsiones de punta, 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 µmol/l para un adulto).

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

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

con:

la edad expresada en años.

el peso en kg.

la creatininemia en µmol/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".

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 derivando en un derrame coroideo con defecto del campo visual, una miopía transitoria o 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 toma del medicamento lo más rápido posible. Puede ser necesario considerar una atención médica urgente o tratamientos quirúrgicos si la presión intraocular permanece descontrolada. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a la sulfonamida o a la penicilina.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Relacionadas con Preterax 5 mg:

Uso concomitante desaconsejado:

Litio: Durante la administración concomitante de litio con IECA 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.

Usos concomitantes que requieren precauciones especiales de empleo:

Baclofeno: Aumento del efecto antihipertensivo. Monitorear la presión arterial y la función renal, y adaptar la posología del antihipertensivo si es necesario.

Antiinflamatorios no esteroideos (incluido ácido acetilsalicílico a altas dosis): Cuando los IECA son administrados simultáneamente con los AINES (tales como el ácido acetilsalicílico utilizado como antiinflamatorio, los inhibidores COX-2 y los AINES no selectivos), se puede producir una atenuación del efecto antihipertensivo. La administración concomitante de

IECA y AINES puede resultar en un aumento en el riesgo de la agravación de la función renal, incluyendo un riesgo de insuficiencia renal aguda y en un aumento de la potasemia, especialmente en pacientes con una alteración preexistente de la función renal. La asociación debe ser administrada con precaución, especialmente en los ancianos. Los pacientes deben estar bien hidratados y se deben tomar medidas para controlar la función renal al principio del tratamiento y después periódicamente.

Usos concomitantes que se deben tener en cuenta:

Antidepresivos imipramínicos (tricíclicos), neurolépticos: Aumentan el efecto antihipertensivo 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 inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA ver (“Contraindicaciones”, “Interacciones con otros medicamentos” y “Propiedades Farmacodinámicas”).

Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema

El uso concomitante de IECA con sacubitril/valsartán está contraindicado ya que aumenta el riesgo de angioedema (ver secciones “Contraindicaciones” y “Interacciones con otros medicamentos”). 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 “Contraindicaciones” y “Interacciones con otros medicamentos”).

El uso concomitante de IECA 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 “Interacciones con otros medicamentos”).

Medicamentos inductores de hiperpotasemia:

Aunque el potasio sérico suele permanecer dentro de los niveles normales, en algunos pacientes tratados con PRETERAX 5 puede producirse una hiperpotasemia. Algunos medicamentos o clases terapéuticas pueden aumentar la aparición de hiperpotasemia: aliskirén, sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio (ej., espironolactona, triamtereno o amilorida), inhibidores de la ECA, antagonistas de receptores de angiotensina II, AINES, heparinas, agentes inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus, trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que 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 5 con los medicamentos arriba citados. Si el uso concomitante está indicado, deberán usarse con precaución, vigilando frecuentemente el potasio sérico.

Uso concomitante contraindicado (ver “Contraindicaciones”):

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 “Advertencias y precauciones especiales de uso”).
- Terapia concomitante con inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina: se ha descrito en la bibliografía que en pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida, insuficiencia cardíaca, o con diabetes con lesión de órganos diana, la terapia concomitante con inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina 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 agente del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El doble bloqueo (p. ej., al combinar un inhibidor de la ECA 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 “Advertencias y precauciones especiales de uso”).
- Estramustina: riesgo de aumento de reacciones adversas tales como edema angioneurótico (angioedema).
- Diuréticos ahorradores de potasio (por ej., triamtireno, amilorida, 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 “Advertencias y precauciones especiales de uso”). 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 inhibidores de la ECA 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 inhibidores de la ECA. La posibilidad de efectos hipotensores puede reducirse suspendiendo el diurético, aumentando la volemia o el aporte de sales antes de iniciar el tratamiento con 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 inhibidor de la ECA, en cuyo caso, se podrá posteriormente readministrar un diurético no ahorrador de potasio; o se debe iniciar el tratamiento con el inhibidor de la ECA con una dosis baja e ir aumentándola progresivamente.

En insuficiencia cardiaca congestiva tratada con diuréticos, el inhibidor de la ECA 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 inhibidor de la ECA.

- *Diuréticos ahorradores de potasio (eplerenona, espironolactona)*: con eplerenona o espironolactona a dosis entre 12,5 mg a 50 mg por día y con dosis bajas de inhibidores de la ECA: En el tratamiento de insuficiencia cardiaca de clase II o IV (NYHA) con una fracción de eyección <40 %, y previamente tratada con inhibidores de la ECA y diuréticos del asa, riesgo de hiperpotasemia, potencialmente letal, especialmente en caso de incumplimiento de las recomendaciones de prescripción 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 creatinemia en el primer mes de tratamiento una vez a la semana al principio 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, corticosteroides sistémicos o procainamida*: La administración concomitante con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina puede conllevar un mayor riesgo de leucopenia.
- *Anestésicos*: Los IECA pueden potenciar los efectos hipotensores de ciertos anestésicos (ver "Advertencias y precauciones especiales de uso").
- *Simpaticomiméticos*: los simpaticomiméticos pueden disminuir los efectos antihipertensivos de los IECA.
- *Sales de oro*: Reacciones nitritoides (síndromes incluyendo el flush facial, náuseas, vómitos e hipotensión) han sido señaladas raramente en pacientes que recibían inyecciones de oro (aurotiomalato de sodio) y un IECA (incluyendo perindopril) concomitantemente.

Relacionadas con Indapamida:

Usos concomitantes que requieren precauciones especiales de empleo:

Fármacos que inducen torsión de punta: Debido al riesgo de hipopotasemia, la indapamida debe administrarse con precaución cuando se asocie a medicamentos que inducen torsión de punta, tales como, pero no limitado a: 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 cardiacos. Utilizar laxantes no estimulantes.

Glucósidos cardiacos: La hipopotasemia favorece los efectos tóxicos de los digitálicos.

Vigilancia de la potasemia y del ECG y, si es necesario, volver a considerar 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 (especialmente en pacientes con insuficiencia renal o diabetes) o hiperpotasemia. 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 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 de): Riesgo de hipercalcemia por disminución de la eliminación urinaria de calcio.

Ciclosporina, tacrolimus: Riesgo de aumento de la creatininemia 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).

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Habida cuenta de los efectos respectivos sobre el embarazo y la lactancia de cada una de las dos sustancias presentes en la asociación terapéutica, se desaconseja el uso de PRETERAX 5 durante el primer trimestre del embarazo. PRETERAX 5 está contraindicado durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo.

PRETERAX 5 no está recomendado durante la lactancia, por lo que se deberá tomar la decisión de suprimir la lactancia o bien de suspender el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia de este tratamiento para la madre.

Embarazo

Relacionadas con perindopril

No se aconseja el uso de IECA durante el 1er trimestre del embarazo. El uso de los IECA está contraindicado durante el 2º y 3er trimestres del embarazo.

Los datos epidemiológicos disponibles concernientes al riesgo de malformación después de una exposición a los IECA durante el 1er trimestre del embarazo no permiten llegar a una conclusión. Sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo de malformaciones congénitas. A no ser que el tratamiento con IECA sea considerado como esencial, se recomienda modificar el tratamiento antihipertensivo en los pacientes que planifiquen un embarazo por un medicamento que tenga un perfil de seguridad establecido durante el embarazo. En caso de diagnóstico de embarazo, el tratamiento con IECA debe ser suspendido inmediatamente, y comenzar un tratamiento alternativo de ser necesario.

Se sabe que la exposición prolongada a los IECA durante el segundo y tercer trimestres del embarazo puede causar fetotoxicidad (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y una toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia).

Se recomienda efectuar una ecografía fetal para verificar la función renal y los huesos del cráneo, en caso de exposición a partir del segundo trimestre de embarazo.

La presión arterial de los recién nacidos de madre tratada con IECA debe ser vigilada.

Relacionados con indapamida

No existen datos o son muy limitados (menos de 300 resultados de embarazo) con el uso de indapamida en mujeres embarazadas. Una exposición prolongada a los diuréticos tiazídicos durante el tercer trimestre de embarazo puede disminuir el volumen plasmático materno así como el flujo sanguíneo uteroplacentario, pudiendo provocar una isquemia fetoplacentaria y retraso en el crecimiento.

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos sobre la toxicidad reproductiva (ver "Datos preclínicos sobre seguridad").

Lactancia

PRETERAX 5 no está recomendado durante la lactancia.

Relacionados con Perindopril

Dada la ausencia de datos sobre el uso de perindopril durante la lactancia, se desaconseja la administración de PRETERAX 5. Es preferible emplear otros tratamientos con un perfil de seguridad bien conocido durante la lactancia, sobre todo en caso de recién nacidos y prematuros.

Relacionados 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. No se anticipan efectos sobre la fertilidad humana.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR VEHÍCULOS Y UTILIZAR MÁQUINAS

Los dos componentes activos, individualmente o combinados en PRETERAX 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 y utilizar máquinas puede verse alterada.

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 4% de los pacientes tratados con PRETERAX 5 mg 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, calambres musculares y astenia.
- con indapamida: reacciones de hipersensibilidad, sobre todo dermatológicas, en pacientes con predisposición a reacciones alérgicas y asmáticas y erupciones maculopapulares.

b. Listado tabulado de reacciones adversas

Los siguientes efectos adversos han podido ser observados durante el tratamiento y clasificados de acuerdo con las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), muy raros ($< 1/10\ 000$), 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 de la sangre y del sistema linfático	Eosinofilia	Poco frecuente*	-
	Agranulocitosis	Muy rara	Muy rara
	Anemia aplásica	-	Muy rara
	Pancitopenia	Muy rara	-
	Leucopenia	Muy rara	Muy rara
	Neutropenia	Muy rara	-
	Anemia hemolítica	Muy rara	Muy rara
	Trombocitopenia	Muy rara	Muy rara
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	Hipoglucemia	Poco frecuente*	-
	Hiperpotasemia, que revierte con la suspensión del tratamiento	Poco frecuente*	-
	Hiponatremia	Poco frecuente*	Frecuencia no conocida
	Hipercalcemia	-	Muy rara
	Reducción de potasio con hipopotasemia, especialmente grave en ciertas poblaciones con alto riesgo	-	Frecuencia no conocida

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Perindopril	Indapamida
Trastornos psiquiátricos	Alteraciones del humor	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	Muy rara	-
Posibilidad de aparición de encefalopatía hepática en caso de insuficiencia hepática	-	Frecuencia no conocida	
Trastornos oculares	Alteraciones visuales	Frecuente	Frecuencia no conocida
	Miopía	-	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 cardíacos	Palpitaciones	Poco frecuente*	-
	Taquicardia	Poco frecuente*	-

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Perindopril	Indapamida
	Angina de pecho	Muy rara	-
	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	Muy rara	-
	“Torsade de pointes” (potencialmente fatal)	-	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Hipotensión (y efectos relacionados con la hipotensión)	Frecuente	Muy rara
	Vasculitis	Poco frecuente*	-
	Fenómeno de Raynaud	No conocida	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	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
	Pancreatitis	Muy rara	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis	Muy rara	Frecuencia no conocida
	Función hepática anormal	-	Muy rara

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Perindopril	Indapamida
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	Prurito	Frecuente	-
	Erupción	Frecuente	-
	Erupciones maculopapulares	-	Frecuente
	Urticaria	Poco frecuente	Muy rara
	Angioedema	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
	Debilidad muscular	-	Frecuencia no conocida
	Rabdomiólisis	-	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal	Poco frecuente	-
	Insuficiencia renal aguda	Muy rara	Muy rara

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Perindopril	Indapamida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	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	Muy rara	-
	Glucemia aumentada	-	Frecuencia no conocida
	Uricemia aumentada	-	Frecuencia no conocida
	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado	-	Frecuencia no conocida
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Caída	Poco frecuente *	-

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

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 de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de notificación nacional.

Se han reportado casos de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) con otros IECAs. El SIADH se puede considerar como una complicación muy rara, pero posible, asociada con el tratamiento con IECAs incluyendo el perindopril.

SOBREDOSIS

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría R. Gutiérrez T.E.: (011) 4962-6666/2247, Hosp. A. Posadas, T.E.: (011) 4654-6648/4658-7777, Cátedra de toxicología Facultad de Medicina UBA, T.E.: (011) 4962-3822/4263, Centro de asistencia toxicológica La Plata, T.E.: (0221) 451-5555.

Síntomas

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).

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 necesario, 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.

PRESENTACIONES

Envases de 30 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

A temperatura no mayor a 30°C y en su envase original perfectamente cerrado.

No utilizar pasada la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Aspecto de Preterax 5mg: Los comprimidos recubiertos de Preterax 5mg son blancos, con forma de bastón. Un comprimido recubierto contiene 5mg de perindopril arginina y 1,25mg de indapamida.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 47.504.

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie - Francia

Representante e Importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. Castañares 3222 – (CP1406IHS) Capital Federal.

Tel: 0800-777-SERVIER (7378437)

www.servier.com.ar

Directora Técnica: Nayla Sabbatella – Farmacéutica.

Última versión: Abril 2022