

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**



Triplixam 5/1,2/5 comprimidos recubiertos  
Triplixam 10/2,5/5 comprimidos recubiertos  
Triplixam 10/2,5/10 comprimidos recubiertos



**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**



Un comprimido recubierto contiene 5 mg de perindopril arginina, 1,25 mg de indapamida y 6,935 mg de amlodipino besilato equivalentes a 5 mg de amlodipino.  
Un comprimido recubierto contiene 10 mg de perindopril arginina, 2,5 mg de indapamida y 6,935 mg de amlodipino besilato equivalentes a 5 mg de amlodipino.  
Un comprimido recubierto contiene 10 mg de perindopril arginina, 2,5 mg de indapamida y 13,870 mg de amlodipino besilato equivalentes a 10 mg de amlodipino.  
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto .

Triplixam 5/1,25/5 son comprimidos recubiertos de forma oblonga, de color blanco , con una marca  en un lado y la marca  en el otro lado.

Triplixam 10/2,5/5 son comprimidos recubiertos de forma oblonga, de color blanco , con una marca  un lado y la marca  en el otro lado

Triplixam 10/2,5/10 son comprimidos recubiertos de forma oblonga, de color blanco , con una marca  en un lado  en el otro lado

**4. DATOS CLÍNICOS**

**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Triplixam está indicado como terapia de sustitución para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial, en pacientes ya controlados con perindopril/indapamida en combinación a dosis fijas y amlodipino, administrados al mismo nivel de dosis.

## 4.2 Posología y forma de administración

### Posología

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

La asociación a dosis fijas no es adecuada para el tratamiento inicial.

Si se requiere un cambio en la posología, el ajuste de dosis debe realizarse con los componentes individuales.

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia renal (ver secciones 4.3 y 4.4)*

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

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-60 ml/min) Triplixam a la dosis de 10 mg/2,5 mg/5 mg y a la dosis de 10 mg/2,5 mg/10 mg está contraindicado. Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis adecuada de la asociación libre.

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

El uso concomitante de perindopril con aliskiren está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (IFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver sección 4.3).

#### *Insuficiencia hepática (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2)*

En caso de insuficiencia hepática grave, Triplixam está contraindicado.

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, Triplixam debe ser administrado con precaución, ya que no se han establecido recomendaciones de dosis de amlodipino en estos pacientes.

#### *Pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4)*

La eliminación de perindoprilato disminuye en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Los pacientes de edad avanzada pueden tratarse con Triplixam dependiendo de la función renal (ver Sección 4.3).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la eficacia y seguridad de Triplixam en niños y adolescentes. No se dispone de datos.

### Forma de administración

Vía oral.

## 4.3 Contraindicaciones

- Pacientes dializados
- Pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada no tratada
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min)
- Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina por debajo de 60 ml/min) para dosis de Triplixam que contienen la asociación de 10 /2,5 de perindopril/indapamida (es decir, Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg y 10 /2,5 /10 )

- Hipersensibilidad a los principios activos, a otras sulfonamidas, a los derivados de dihidropiridinas, a cualquier otro inhibidor de la ECA o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Antecedentes de angioedema (edema de Quincke) relacionados con la terapia previa con IECA (ver sección 4.4)
- Angioedema idiopático/hereditario
- Segundo y tercer trimestres de embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6)
- Encefalopatía hepática
- Insuficiencia hepática grave
- Hipopotasemia
- Hipotensión grave
- Shock, incluyendo shock cardiogénico
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (ej. estenosis aórtica de grado alto)
- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio
- Uso concomitante de Triplixam con medicamentos con aliskirén en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secciones 4.5 y 5.1)
- Uso concomitante con sacubitril/valsartán. El tratamiento con Triplixam deberá iniciarse pasadas al menos 36 horas desde la última dosis de sacubitril/valsartán (ver 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 las arterias renales o estenosis de la arteria del único riñón funcional (ver sección 4.4).

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Todas las advertencias relacionadas con cada componente, listadas debajo, deben aplicarse también a la asociación fija de Triplixam.

##### **Advertencias especiales**

###### Litio

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

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

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

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

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

###### Fármacos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contengan potasio

En general, no se aconseja la asociación de perindopril con fármacos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contengan potasio (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 otras complicaciones, raramente se presenta neutropenia. Perindopril debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con colagenosis vascular, terapia inmunosupresora, tratamiento con alopurinol o procainamida, o una combinación de estos factores de riesgo, especialmente si hay una alteración renal previa. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves, de los cuales unos pocos no respondieron a una terapia antibiótica intensiva. Si se utiliza perindopril en este tipo de pacientes, se recomienda una monitorización periódica del recuento de glóbulos blancos y se deberá dar instrucciones a los pacientes para que comuniquen cualquier signo de infección (por ejemplo: dolor de garganta, fiebre) (ver sección 4.8).

### 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 inhibidores de la ECA (ver sección 4.3). El tratamiento con diuréticos puede ser un factor coadyuvante. La pérdida de función renal puede suceder con sólo cambios menores en la creatinina sérica incluso en pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal.

### Hipersensibilidad/ angioedema

Se ha descrito en raras ocasiones angioedema de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, incluyendo perindopril. Esto puede producirse en cualquier momento del tratamiento. En estos casos, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con perindopril y se debe establecer una monitorización adecuada para asegurar una completa resolución de los síntomas antes de dar de alta al paciente. En aquellos casos en los que la inflamación se limitaba a la cara y los labios, el cuadro clínico desapareció generalmente sin tratamiento, aunque los antihistamínicos fueron útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema asociado a un edema laríngeo puede ser mortal. Cuando haya una afectación de la lengua, la glotis o la laringe que pueda provocar una obstrucción de las vías respiratorias, deberá administrarse inmediatamente un tratamiento adecuado que puede incluir una inyección subcutánea de solución de epinefrina 1:1.000 (0,3 ml a 0,5 ml) y/o otras medidas para asegurar unas vías respiratorias permeables.

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

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

Se ha descrito raramente angioedema intestinal en pacientes tratados con IECAs. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos no hubo angioedema facial previo y los niveles de esterasa C-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó mediante diversos procedimientos incluyendo TAC abdominal, ultrasonidos o cirugía y los síntomas revirtieron tras interrumpir el tratamiento con el IECA. El angioedema intestinal deberá incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes tratados con IECAs que presenten dolor abdominal.

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 anafilácticas durante desensibilización

Se han comunicado casos aislados de pacientes que experimentaban reacciones anafilactoides prolongadas con amenaza vital, mientras recibían IECAs durante tratamientos de desensibilización con veneno de himenópteros (abejas, avispas). Los IECAs se deben utilizar con precaución en pacientes alérgicos tratados con desensibilización y deben evitarse en aquellos que sigan inmunoterapia con venenos. Sin embargo, estas reacciones se pueden evitar mediante la retirada temporal del IECA, durante al menos 24 horas antes del tratamiento, en aquellos pacientes que requieren IECAs y desensibilización.

#### Reacciones anafilácticas durante aféresis de LDL

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

#### Pacientes hemodializados

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

#### Aldosteronismo primario

Generalmente, los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden a fármacos antihipertensivos que actúan mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina. Por ello, no se recomienda el uso de este medicamento.

#### Embarazo

El tratamiento con IECAs no debe iniciarse durante el embarazo. 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).

#### 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**

#### **Función renal**

- En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), el tratamiento está contraindicado.
- En caso de insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 ml/min), el tratamiento está contraindicado con las dosis de Triplixam que contienen la asociación de 10/2,5 de perindopril/indapamida (es decir, Triplixam 10/2,5/5 y Triplixam 10 /2,5 /10 ).
- En algunos pacientes hipertensos sin lesión renal previa aparente y cuya evaluación ponga de relieve una insuficiencia renal funcional, se debe interrumpir el tratamiento siendo posible iniciarlo 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 dos semanas de tratamiento y, posteriormente, cada 2 meses durante el período de estabilización terapéutica. Se ha comunicado insuficiencia renal principalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal.

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

- Riesgo de hipotensión arterial y/o de insuficiencia renal (en caso de insuficiencia cardíaca, reducción hidrosalina, etc...): Se ha observado con perindopril una estimulación pronunciada del sistema renina-angiotensina-aldosterona especialmente 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 mostrando 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. En pacientes que presentan cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular una bajada excesiva de la presión arterial podría provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

- Los diuréticos tiazídicos y similares sólo son completamente eficaces cuando la función renal es normal o está poco alterada (valores creatinina plasmática inferiores a 25 mg/l aproximadamente, es decir, 220 µmol/l en el adulto). En las personas de edad avanzada, el valor de la creatinina plasmática debe ajustarse en función de la edad, el peso y el sexo del paciente.

La hipovolemia, secundaria a la pérdida de agua y de sodio inducida por el diurético al comienzo del tratamiento, genera una disminución de la filtración glomerular. Este hecho puede dar lugar a un aumento de la urea sanguínea y de la creatinina plasmática. Esta insuficiencia renal funcional transitoria no tiene consecuencias perjudiciales en las personas con función renal normal, pero puede agravar una insuficiencia renal preexistente.

- Amlodipino puede utilizarse en pacientes con insuficiencia renal a dosis normales. Las variaciones de las concentraciones plasmáticas de amlodipino no se correlacionan con el grado de afectación renal.

- El efecto de la asociación de Triplixam no ha sido probado en disfunción renal. En insuficiencia renal, las dosis de Triplixam deben respetar aquellas de los componentes individuales tomados por separado.

#### 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.

- 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 a veces con consecuencias muy 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 asociación de indapamida con perindopril y amlodipino no evita 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.
- Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con IECAs, incluido 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 para desarrollar hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (> 70 años), diabetes mellitus, acontecimientos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardiaca aguda, acidosis metabólica y uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio; o aquellos pacientes tratados con otros medicamentos asociados con aumentos del potasio sérico (p. ej., heparina, cotrimoxazol también denominado trimetoprima/sulfametoxazol) 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 contengan 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 IECA, vigilándose el potasio sérico y la función renal. Si se considera necesario el uso concomitante de los fármacos antes mencionados, deben utilizarse con precaución y con una monitorización frecuente del potasio sérico (ver sección 4.5).
- La reducción del potasio con hipopotasemia constituye el riesgo principal de los diuréticos tiazídicos y sus diuréticos afines. La hipopotasemia puede causar trastornos musculares. Se han comunicado casos de rabdomiolisis, 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 polimedificados, los cirróticos con edemas y ascitis, los enfermos coronarios y los que presentan insuficiencia cardíaca.

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

Los pacientes que presentan un intervalo QT prolongado, ya sea de 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 detectan niveles bajos de potasio, se requiere una 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. Un aumento notable de la calcemia puede estar relacionado con un hiperparatiroidismo no diagnosticado. En este caso, se debe interrumpir el tratamiento antes de investigar la función paratiroidea (ver sección 4.8).

### 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).

### 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 Triplixam 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 y la función renal y los niveles de potasio deben ser controlados, ya que algunos pacientes han desarrollado insuficiencia renal funcional que fue reversible al suspender el tratamiento.

### 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 puede considerar la continuación del tratamiento.

### 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 baja.

### Crisis hipertensivas

No se ha establecido la seguridad y eficacia de amlodipino en crisis hipertensivas.

### Insuficiencia cardiaca/insuficiencia cardiaca grave

Los pacientes con insuficiencia cardiaca deben ser tratados con precaución.

En un estudio a largo plazo, controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardiaca grave (clases III y IV de la NYHA) la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo tratado con amlodipino que en el grupo placebo. Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.

En los pacientes con insuficiencia cardiaca grave (estadio IV) el tratamiento debe 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.

### 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.

### Pacientes diabéticos

En los pacientes diabéticos insulín-dependientes (tendencia espontánea a la hiperpotasemia), 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 previamente con antidiabéticos orales o insulina, especialmente durante el primer mes de tratamiento con un IECA.

En los pacientes diabéticos es importante controlar la glucemia, especialmente cuando los niveles de potasio son bajos.

### Diferencias étnicas

Como ocurre con otros IECAs, el perindopril es aparentemente menos eficaz en la disminución de la presión arterial en la población de raza negra que en las poblaciones de otras razas, posiblemente debido a una mayor prevalencia de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

### Intervención quirúrgica/anestesia

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

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

### 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).

La semivida de amlodipino se prolonga y los valores AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones para su dosificación. En consecuencia, el tratamiento con

amlodipino se debe iniciar con la dosis más baja del rango y se debe utilizar con precaución, tanto al inicio del tratamiento como cuando se aumente la dosis.

Puede requerirse un ajuste de dosis lento y una monitorización cuidadosa en pacientes con insuficiencia hepática grave.

El efecto de la asociación de Triplixam no ha sido probado en disfunción hepática. Teniendo en cuenta el efecto de cada componente individual de esta asociación, Triplixam está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

#### Ácido úrico

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

#### Pacientes de edad avanzada

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.

En los pacientes de edad avanzada, el aumento de la dosis de amlodipino debe hacerse con cuidado (ver secciones 4.2 y 5.2).

#### Excipientes

##### *Niveles de sodio*

Triplixam contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente “exento de sodio”.

#### Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado:

Los medicamentos con sulfamidas o derivados de las sulfamidas pueden causar una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas consisten en el inicio brusco de agudeza visual disminuida o en dolor ocular, y suelen aparecer horas o semanas después de comenzar el tratamiento. Si no se trata, el glaucoma agudo de ángulo cerrado puede provocar la pérdida de visión permanente. El tratamiento primario consiste en interrumpir la administración del medicamento tan rápido como sea posible. Si no se consigue controlar la presión intraocular puede ser necesario considerar tratamientos médicos o quirúrgicos inmediatos. Entre los factores de riesgo del glaucoma agudo de ángulo cerrado están los antecedentes de alergia a las sulfamidas o a la penicilina.

#### Deportistas:

Se debe advertir a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal

(incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

#### *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 Triplixam puede producirse una hiperpotasemia. Algunos medicamentos o clases terapéuticas pueden aumentar la aparición de hiperpotasemia: aliskiren, 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 Triplixam 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):*

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

Tratamientos extracorpóreos: Tratamientos extracorpóreos que 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 debido al aumento del riesgo de reacciones anafilactoides graves (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.

#### *Uso concomitante no recomendado:*

<b>Componente</b>	<b>Interacción conocida con los productos siguientes</b>	<b>Interacción con otros medicamentos</b>
perindopril / indapamida	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 debe

		realizar un seguimiento cuidadoso de los niveles séricos de litio (ver sección 4.4).
perindopril	Aliskiren	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 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 daño terminal en un órgano, 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 sección 4.4).
	Estramustina	Riesgo de aumento de reacciones adversas tales como edema angioneurótico (angioedema).
	Diuréticos ahorradores de potasio (triamtereno, amilorida,...), potasio (sales de)	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 precaución especial”.
amlodipino	Dantroleno (perfusión)	En animales se observó fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.
	Pomelo o zumo de pomelo	Puede aumentar su biodisponibilidad en algunos pacientes dando lugar a un aumento de su efecto antihipertensivo.

*Uso concomitante que requiere precaución especial:*

<i>Componente</i>	<i>Interacción conocida con los productos siguientes</i>	<i>Interacción con otros medicamentos</i>
-------------------	--	---

<b>Componente</b>	<b>Interacción conocida con los productos siguientes</b>	<b>Interacción con otros medicamentos</b>
perindopril / indapamida /	Baclofeno	Aumento del efecto antihipertensor. Si es necesario, monitorizar la presión arterial y adaptar la posología del antihipertensivo.
	Antiinflamatorios no esteroideos (incluido ácido acetilsalicílico a altas dosis)	Cuando los IECAs se administran simultáneamente con antiinflamatorios no esteroideos (es decir ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatoria, inhibidores de la COX-2 y AINES no selectivos), puede tener lugar una reducción del efecto antihipertensivo. El uso concomitante de IECAs y AINES puede llevar a un riesgo mayor de empeoramiento de la función renal, incluyendo un posible fallo renal agudo, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con una deficiente función renal preexistente. La asociación debe ser administrada con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar suficientemente hidratados y debe considerarse un seguimiento de la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante y, posteriormente, de forma periódica.
perindopril	Agentes antidiabéticos (insulina, agentes hipoglucemiantes orales)	Estudios epidemiológicos sugieren que la administración concomitante de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales) pueden 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 presión arterial después del inicio del tratamiento con inhibidores de la ECA. La posibilidad de efectos hipotensores puede reducirse suspendiendo el diurético, aumentando la volemia o el aporte de sales antes de iniciar el tratamiento con 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,	Con eplerenona o espironolactona a dosis entre 12,5 mg a 50 mg por día y con dosis bajas de inhibidores de la ECA: En el tratamiento de insuficiencia cardiaca de clase II-IV (NYHA)

<b>Componente</b>	<b>Interacción conocida con los productos siguientes</b>	<b>Interacción con otros medicamentos</b>
	espironolactona)	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 creatininemia en el primer mes de tratamiento una vez a la semana al principio y, después mensualmente.
indapamida	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”, 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); - otras sustancias (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.
	Anfotericina B (vía IV), glucocorticoides 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	El tratamiento concomitante con indapamida puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.
amlodipino	Agentes inductores del CYP3A4	Tras la administración conjunta de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe controlar la presión arterial y considerar el ajuste de la dosis durante y después de la medicación concomitante, particularmente con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, <i>Hypericum perforatum</i> ).
	Agentes inhibidores del CYP3A4	El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa,

<b>Componente</b>	<b>Interacción conocida con los productos siguientes</b>	<b>Interacción con otros medicamentos</b>
		antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino. La traducción clínica de estas variaciones de la farmacocinética puede ser más pronunciada en los ancianos. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis. Existe un riesgo aumentado de hipotensión en pacientes que están recibiendo claritromicina con amlodipino. Se recomienda una cuidadosa observación de los pacientes cuando se administra conjuntamente amlodipino con claritromicina.

*Usos concomitantes que se deben tener en cuenta:*

<b>Componente</b>	<b>Interacción conocida con los productos siguientes</b>	<b>Interacción con otros medicamentos</b>
perindopril / indapamida / amlodipino	Antidepresivos imipramínicos (tricíclicos), neurolépticos	Aumentan el efecto antihipertensor y el riesgo de hipotensión ortostática (efecto aditivo).
	Otros agentes antihipertensivos	El uso de otros medicamentos antihipertensivos podría producir un efecto hipotensor adicional.
	Corticoides, tetracosactida	Disminución del efecto antihipertensor (retención hidrosalina debida a los corticoides).
perindopril	Agentes antihipertensivos y vasodilatadores	El uso concomitante con nitroglicerina y otros nitratos, u otros vasodilatadores, puede reducir todavía más la presión arterial.
	Alopurinol, agentes citostáticos o inmunosupresores, corticoides sistémicos o procainamida	La administración concomitante con IECAs puede conllevar un mayor riesgo de leucopenia.
	Anestésicos	Los IECAs pueden potenciar los efectos hipotensores de ciertos anestésicos.
	Diuréticos (tiazidas o diuréticos del asa)	Cuando existe un tratamiento previo con diuréticos a altas dosis, puede producirse hipovolemia y riesgo de hipotensión, al iniciar el tratamiento con perindopril.
	Simpaticomiméticos	Los simpaticomiméticos pueden disminuir los efectos antihipertensivos de los IECA.
	Oro	En raras ocasiones se han descrito reacciones nitritoídicas (síntomas que incluyen rubefacción de la cara, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes en tratamiento con oro inyectable (aurotiomalato sódico) y en tratamiento concomitante con un IECA incluyendo perindopril.
	indapamida	Metformina

<b>Componente</b>	<b>Interacción conocida con los productos siguientes</b>	<b>Interacción con otros medicamentos</b>
		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 rehidratar al paciente antes de la administración del producto yodado.
	Calcio (sales)	Riesgo de hipercalcemia por disminución de la eliminación urinaria de calcio.
	Ciclosporina	Riesgo de aumento de la creatininemia sin modificación de los niveles circulantes de ciclosporina, incluso en ausencia de reducción hidrosalina.
amlodipino	Atorvastatina, digoxina o warfarina	En estudios clínicos de interacción, amlodipino no afectó la farmacocinética de atorvastatina, digoxina o warfarina.
	Tacrolimus	Existe el riesgo de presentar niveles sanguíneos elevados de tacrolimus cuando este se administra de forma conjunta con amlodipino. Para evitar la toxicidad del tacrolimus, la administración de amlodipino a un paciente tratado con tacrolimus requiere la monitorización de los niveles sanguíneos de tacrolimus y un ajuste de la dosis de tacrolimus cuando proceda.
	Inhibidores de mTOR (objetivo mecanicista de la rapamicina)	Los inhibidores de mTOR tales como sirolimus, temsirolimus y everolimus son sustratos de CYP3A. Amlodipino es un inhibidor débil de CYP3A. Con el uso concomitante de inhibidores de mTOR, amlodipino puede aumentar la exposición de los inhibidores de mTOR.
	Ciclosporina	No se han realizado estudios de interacción farmacológica con ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos o en otras poblaciones, a excepción de pacientes con trasplante renal, donde se observaron aumentos variables de la concentración mínima de ciclosporina (media 0 % - 40 %). Se debe considerar la monitorización de los niveles de ciclosporina en los pacientes con trasplante renal que estén tomando amlodipino, y se deben realizar reducciones de la dosis de ciclosporina según sea necesario.
	Simvastatina	La administración conjunta de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina, produjo un aumento del 77% de la exposición a simvastatina en comparación con simvastatina sola. En pacientes en tratamiento con amlodipino, se debe limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios.

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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

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

### Embarazo

#### *Perindopril:*

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

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

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

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

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

#### *Indapamida:*

No existen datos o son muy limitados (menos de 300 resultados de embarazo) con el 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. Además, se han comunicado casos raros de hipoglucemia y trombocitopenia en neonatos tras la exposición próxima a término.

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

#### *Amlodipino:*

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

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

### Lactancia

Triplixam no está recomendado durante la lactancia.

*Perindopril:*

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

*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.

*Amlodipino:*

Amlodipino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con un rango intercuartil del 3 al 7 %, con un máximo del 15 %. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes.

Fertilidad

*Comunes a perindopril e indapamida:*

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

*Amlodipino:*

Se han notificado casos de cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides en algunos pacientes tratados con bloqueantes de los canales de calcio. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos (ver sección 5.3).

**4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios con Triplixam sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Perindopril e indapamida 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.

Amlodipino puede tener un efecto leve o moderado sobre la capacidad del paciente para conducir vehículos y utilizar máquinas. Si el paciente presenta mareos, dolor de cabeza, fatiga, abatimiento o náuseas, la capacidad de reacción puede verse afectada.

Por tanto, la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas puede verse alterada. Se recomienda precaución especialmente al inicio del tratamiento.

**4.8 Reacciones adversas**

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas con perindopril, indapamida y amlodipino administrados por separado son: hipopotasemia, mareos, cefalea, parestesia, somnolencia, disgeusia, alteraciones visuales, diplopía, acúfenos, vértigo, palpitaciones, rubefacción, hipotensión (y efectos relacionados con hipotensión),

tos, disnea, trastornos gastrointestinales (dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos, cambios del hábito intestinal), prurito, erupción, erupciones maculopapulares, espasmos musculares, hinchazón de tobillos, astenia, edema y fatiga.

Listado tabulado de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido observadas durante el tratamiento con perindopril, indapamida o amlodipino y clasificadas según las siguientes frecuencias:

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Perindopril	Indapamida	Amlodipino
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Rinitis	Muy rara	-	Poco frecuente
<b>Trastornos endocrinos</b>	Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)	Rara	-	-
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Eosinofilia	Poco frecuente *	-	-
	Agranulocitosis (ver sección 4.4)	Muy rara	Muy rara	-
	Anemia aplásica	-	Muy rara	-
	Pancitopenia	Muy rara	-	-
	Leucopenia (ver sección 4.4)	Muy rara	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	Muy rara
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Hipersensibilidad	-	Poco frecuente	Muy rara
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	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	-
	Hiperglucemia	-	-	Muy rara
	Hipercalcemia	-	Muy rara	-
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Insomnio	-	-	Poco frecuente
	Alteraciones del humor (incluyendo ansiedad)	Poco frecuente	-	Poco frecuente
	Depresión	Poco frecuente	-	Poco frecuente

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Perindopril	Indapamida	Amlodipino
	Alteraciones del sueño	Poco frecuente	-	-
	Estado confusional	Muy rara	-	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Frecuente	-	Frecuente
	Cefalea	Frecuente	Rara	Frecuente
	Parestesia	Frecuente	Rara	Poco frecuente
	Somnolencia	Poco frecuente *	-	Frecuente
	Hipoestesia	-	-	Poco frecuente
	Disgeusia	Frecuente	-	Poco frecuente
	Temblor	-	-	Poco frecuente
	Síncope	Poco frecuente *	Frecuencia no conocida	Poco frecuente
	Hipertonía	-	-	Muy rara
	Neuropatía periférica	-	-	Muy rara
	Trastorno extrapiramidal (síndrome extrapiramidal)	-	-	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	Frecuente
	Diplopia	-	-	Frecuente
	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	Acúfenos	Frecuente	-	Poco frecuente
	Vértigo	Frecuente	Rara	
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Poco frecuente *	-	Frecuente
	Taquicardia	Poco frecuente *	-	-
	Angina de pecho (ver sección 4.4)	Muy rara	-	-
	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	Muy rara	Muy rara	Poco frecuente
	Infarto de miocardio, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en los pacientes de alto	Muy rara	-	Muy rara

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Perindopril	Indapamida	Amlodipino
	riesgo (ver sección 4.4)			
	Torsade de pointes (potencialmente fatal) (ver sección 4.4 y 4.5)	-	Frecuencia no conocida	-
Trastornos vasculares	Rubefacción	Rara *	-	Frecuente
	Hipotensión (y efectos relacionados con la hipotensión) (ver sección 4.4)	Frecuente	Muy rara	Poco frecuente
	Vasculitis	Poco frecuente *	-	Muy rara
	Fenómeno de Raynaud	No conocida	-	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos (ver sección 4.4)	Frecuente	-	Poco frecuente
	Disnea	Frecuente	-	Frecuente
	Broncoespasmo	Poco frecuente	-	-
	Neumonía eosinofílica	Muy rara	-	-
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Frecuente	-	Frecuente
	Estreñimiento	Frecuente	Rara	Frecuente
	Diarrea	Frecuente	-	Frecuente
	Dispepsia	Frecuente	-	Frecuente
	Náuseas	Frecuente	Rara	Frecuente
	Vómitos	Frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
	Sequedad de boca	Poco frecuente	Rara	Poco frecuente
	Cambios del hábito intestinal	-	-	Frecuente
	Hiperplasia gingival	-	-	Muy rara
	Pancreatitis	Muy rara	Muy rara	Muy rara
	Gastritis	-	-	Muy rara
Trastornos hepato biliares	Hepatitis (ver sección 4.4)	Muy rara	Frecuencia no conocida	Muy rara
	Ictericia	-	-	Muy rara
	Función hepática anormal	-	Muy rara	-
	Prurito	Frecuente	-	Poco frecuente
	Erupción	Frecuente	-	Poco frecuente
	Erupciones maculopapulares		Frecuente	-
	Urticaria (ver sección 4.4)	Poco frecuente	Muy rara	Poco frecuente
	Angioedema (ver sección 4.4)	Poco frecuente	Muy rara	Muy rara
	Alopecia	-	-	Poco frecuente
	Purpura	-	Poco frecuente	Poco frecuente
	Cambio de color de la piel	-	-	Poco frecuente
	Hiperhidrosis	Poco frecuente	-	Poco frecuente
	Exantema	-	-	Poco frecuente
	Reacciones de fotosensibilidad	Poco frecuente *	Frecuencia no conocida (ver sección 4.4)	Muy rara

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Perindopril	Indapamida	Amlodipino
<b>Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos</b>	Empeoramiento de la psoriasis	Rara	-	-
	Pemfigoide	Poco frecuente *		
	Eritema multiforme	Muy rara	-	Muy rara
	Síndrome Stevens-Johnson	-	Muy rara	Muy rara
	Dermatitis exfoliativa	-	-	Muy rara
	Necrólisis epidérmica tóxica	-	Muy rara	Frecuencia no conocida
	Edema de Quincke	-	-	Muy rara
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Espasmos musculares	Frecuente	Frecuencia no conocida	Frecuente
	Hinchazón de tobillos	-	-	Frecuente
	Artralgia	Poco frecuente *	-	Poco frecuente
	Debilidad muscular	-	Frecuencia no conocida	-
	Mialgia	Poco frecuente *	Frecuencia no conocida	Poco frecuente
	Rabdomiolisis	-	Frecuencia no conocida	-
	Dolor de espalda	-	-	Poco frecuente
	Posible empeoramiento de un lupus eritematoso diseminado ya establecido	-	Frecuencia no conocida	-
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Alteraciones de la micción	-	-	Poco frecuente
	Nicturia	-	-	Poco frecuente
	Polaquiuria	-	-	Poco frecuente
	Anuria/oliguria	Rara *	-	-
	Insuficiencia renal aguda	Rara	-	-
	Insuficiencia renal	Poco frecuente	Muy rara	-
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	Disfunción eréctil	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
	Ginecomastia	-	-	Poco frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Astenia	Frecuente	-	Frecuente
	Fatiga	-	Rara	Frecuente
	Edema	-	-	Muy frecuente
	Dolor torácico	Poco frecuente *	-	Poco frecuente
	Dolor	-	-	Poco frecuente
	Malestar general	Poco frecuente *	-	Poco frecuente
	Edema periférico	Poco frecuente *	-	-
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Pirexia	Poco frecuente *	-	-
<b>Exploraciones</b>	Peso aumentado	-	-	Poco frecuente

Clasificación de órganos del sistema MedDRA complementarias	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Perindopril	Indapamida	Amlodipino
	Peso disminuido	-	-	Poco frecuente
	Urea elevada en sangre	Poco frecuente *	-	-
	Creatinina elevada en sangre	Poco frecuente *	-	-
	Bilirrubina elevada en sangre	Rara	-	-
	Enzimas hepáticos aumentados	Rara	Frecuencia no conocida	Muy rara
	Disminución de la hemoglobina y disminución del hematocrito (ver sección 4.4)	Muy rara	-	-
	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado (ver secciones 4.4 y 4.5)	-	Frecuencia no conocida	-
	Glucemia aumentada	-	Frecuencia no conocida	-
	Uricemia aumentada	-	Frecuencia no conocida	-
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	Caída	Poco frecuente *	-	-

*\*Frecuencia calculada a partir de ensayos clínicos de acontecimientos adversos detectados por 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 nacional de notificación .

#### **4.9 Sobredosis**

No hay información respecto a sobredosificación con Triplixam en humanos.

*Para la asociación perindopril/indapamida*

### Síntomas

La reacción adversa más probable, en caso de sobredosis, es la hipotensión, a veces asociada con náuseas, vómitos, calambres, mareo, somnolencia, estados de confusión, oliguria, la cual puede progresar a anuria (debido a 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. Si es necesario, se puede administrar una perfusión intravenosa de solución salina isotónica o utilizar cualquier otro medio de expansión de la volemia.

El perindoprilato, la forma activa del perindopril, puede ser dializado (ver sección 5.2).

### *Para amlodipino*

La experiencia con sobredosis intencionada en humanos es limitada.

### Síntomas

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

La hipotensión clínicamente significativa, debida a una sobredosis de amlodipino, requiere medidas de apoyo cardiovascular activas, incluida la monitorización frecuente de las funciones cardíaca y respiratoria, la elevación de las extremidades y el control del volumen circulante y de la excreción de orina.

### Tratamiento

La administración de un vasoconstrictor puede ser útil para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre que su uso no esté contraindicado. La administración intravenosa de gluconato de calcio puede ser beneficiosa para revertir los efectos del bloqueo de los canales del calcio.

El lavado gástrico puede ser útil en algunos casos. La administración de carbón en voluntarios sanos, hasta las dos horas siguientes a la ingestión de 10 mg de amlodipino, ha demostrado reducir la absorción de amlodipino. Como amlodipino se une en una elevada proporción a las proteínas plasmáticas, no es probable que la diálisis aporte beneficio alguno.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo Farmacoterapéutico: inhibidores de la ECA, combinaciones.. Código ATC: C09BX01

Triplixam es la asociación de tres componentes antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión. La sal perindopril arginina, es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, la indapamida, un diurético clorosulfonamida y el amlodipino es un inhibidor del flujo de iones de calcio del grupo de las dihidropiridinas.

Las propiedades farmacológicas de Triplixam derivan de las de cada uno de los componentes considerados por separado. Además la asociación de perindopril/indapamida produce una sinergia aditiva de los efectos antihipertensivos de los dos componentes.

### Mecanismo de acción

#### *Perindopril:*

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

Sus efectos son:

- disminución de la secreción de aldosterona,
- elevación de la actividad de la renina plasmática, con eliminación de la autorregulación negativa ejercida por la aldosterona,
- disminución de la resistencia periférica total 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 la resistencia periférica total: reducción de la poscarga.

Los estudios realizados en pacientes con insuficiencia cardiaca han mostrado:

- 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.

#### *Indapamida:*

La indapamida es un derivado sulfonamídico 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.

#### *Amlodipino:*

Amlodipino es un inhibidor de la entrada de iones calcio del grupo de dihidropiridinas (bloqueante de los canales lentos o antagonista del ion calcio) e impide el paso de los iones de calcio a través de la membrana celular en el músculo cardiaco y en el músculo liso vascular.

## Efectos farmacodinámicos

### *Perindopril/indapamida:*

En el paciente hipertenso, independientemente de la edad, la asociación de perindopril/indapamida ejerce un efecto antihipertensor dependiente de la dosis sobre la presión arterial diastólica y sistólica en decúbito y de pie. Durante los ensayos clínicos, la administración conjunta de perindopril e indapamida produjo efectos antihipertensivos de naturaleza sinérgica en comparación con cada uno de los componentes administrados por separado.

### *Perindopril:*

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

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

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

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

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

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

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

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

### *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 arteriolas.

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.

### *Amlodipino:*

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

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

El mecanismo de acción de amlodipino también implica probablemente la dilatación de las grandes arterias coronarias, así como de las arteriolas coronarias, tanto en las zonas normales, como en las isquémicas. Esta dilatación aumenta el aporte de oxígeno al miocardio en pacientes con espasmo de las arterias coronarias (angina de Prinzmetal o variante).

En los pacientes hipertensos, una administración diaria reduce de forma clínicamente significativa la presión arterial, tanto en posición supina como en erecta, a lo largo de 24 horas. Debido a su lento inicio de acción, la hipotensión aguda no es una característica de la administración de amlodipino.

Amlodipino no se ha relacionado con ningún efecto metabólico adverso ni con alteraciones de los lípidos plasmáticos y es adecuado para su administración a enfermos con asma, diabetes y gota.

### Eficacia clínica y seguridad

Triplixam no ha sido estudiado en mortalidad y morbilidad.

#### *Perindopril/indapamida:*

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

En PICXEL, los pacientes hipertensos con HVI (definida como índice de masa ventricular izquierda (IMVI) $>120$  g/m<sup>2</sup> en varones y  $>100$  g/m<sup>2</sup> en mujeres) recibieron aleatoriamente perindopril terbutilamina 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 terbutilamina (equivalente a 10 mg de perindopril arginina) y 2,5 mg de indapamida o 40 mg de enalapril una vez al día. Sólo el 34% de los individuos permaneció tratado con perindopril terbutilamina 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 ( $-10,1$  g/m<sup>2</sup>) que en el grupo de enalapril ( $-1,1$  g/m<sup>2</sup>) en toda la población de pacientes aleatorizados. La diferencia entre grupos en el cambio del IMVI fue de  $-8,3$  (95% CI  $(-11, 5, -5,0)$ ,  $p<0,0001$ ).

Se alcanzó un mejor efecto sobre el IMVI con la dosis mayor de perindopril/indapamida que con las de perindopril 2,5 mg/0,625 mg y perindopril/indapamida 5 mg/1,25 mg.

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

El estudio ADVANCE fue un estudio multicéntrico, internacional, aleatorizado, con diseño factorial 2x2 para evaluar los beneficios de la reducción de la presión arterial utilizando la asociación fija perindopril/indapamida vs placebo junto con la terapia habitual (diseño doble ciego) y del control de la glucosa mediante una estrategia de control glucémico intensivo utilizando gliclazida 30 mg de liberación modificada (objetivo HbA1c de 6,5% o inferior) vs un control estándar de la glucemia (diseño PROBE [Prospective Randomised Open study with Blinded Evaluation]), sobre la incidencia de complicaciones macro y microvasculares en pacientes diabéticos tipo 2.

El criterio principal de valoración fue una variable combinada compuesta por la presencia de sucesos macrovasculares (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no-fatal, ictus no-fatal) y microvasculares (nefropatía nueva o empeoramiento de la misma y enfermedad ocular).

En líneas generales, en el estudio fueron incluidos 11.140 pacientes diabéticos tipo 2 (valores medios: 66 años de edad, IMC: 28 kg/m<sup>2</sup>, 8 años de duración de diabetes, HbA1c 7,5% y SBP/DBP 145/81 mmHg). Entre ellos, 83% eran hipertensos, 32% y 10% presentaban una historia de enfermedad macro o microvascular respectivamente y 27% tenía microalbuminuria. Las terapias concomitantes incluyeron agentes antihipertensivos (75%), agentes hipolipemiantes (35% principalmente estatinas 28%), aspirina u otros antiplaquetarios (47%). Después de un periodo de 6 semanas en abierto con la asociación perindopril/indapamida y el tratamiento habitual de hipoglucemiante, los pacientes fueron aleatorizados asignándoles placebo (n=5.571) o la asociación de perindopril/indapamida (n=5.569).

Después de un seguimiento promedio de 4,3 años el tratamiento con perindopril / indapamida produjo una reducción significativa del riesgo relativo del 9% en el criterio principal (IC 95% [0,828;0,996], p=0,041).

Este beneficio se debió principalmente a una reducción significativa del riesgo relativo del 14% en la mortalidad por todas las causas (IC 95% [0,75;0,98], p=0,025), del 18% en la mortalidad cardiovascular (IC 95% [0,68;0,98], p=0,027) y del 21% en sucesos renales totales (IC 95% [0,74;0,86], p<0,001) en el grupo perindopril/indapamida en comparación con el grupo placebo.

En el subgrupo de interés de pacientes hipertensos, se observó una reducción significativa del riesgo relativo del 9% en los sucesos macrovasculares o microvasculares combinados en el grupo perindopril/indapamida en comparación con el grupo placebo (IC 95% [0,82;1,00], p=0,052). Se observó también una reducción significativa del riesgo relativo del 16% en la mortalidad por todas las causas (IC 95% [0,73;0,97], p=0,019), del 20% en la mortalidad cardiovascular (IC 95% [0,66;0,97], p=0,023) y del 20% en sucesos renales totales (IC 95% [0,73;0,87], p<0,001) en el grupo perindopril/indapamida en comparación con el grupo placebo.

Los beneficios de la intervención hipotensora fueron independientes de los observados con la estrategia de control intensivo de glucosa.

#### *Amlodipino:*

Un estudio aleatorizado, doble ciego, de morbilidad – mortalidad denominado “Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial” (ALLHAT) fue realizado para comparar los nuevos tratamientos: amlodipino 2,5-10 mg/d (antagonista del calcio) o lisinopril 10-40 mg/d (inhibidor de la ECA) como tratamientos de primera línea con el del diurético tiazídico, clortalidona 12,5-25 mg/d en hipertensión leve a moderada.

Un total de 33.357 pacientes hipertensos de 55 años o mayores fueron aleatorizados y se les realizó un seguimiento durante una media de 4,9 años. Los pacientes tenían al menos un factor de riesgo adicional de enfermedad coronaria, incluyendo: infarto de miocardio previo o ictus (> de 6 meses antes de la inclusión en el estudio) o documentación de otra enfermedad cardiovascular arteriosclerótica (en general 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), HDL-C <35 mg/dl (11,6%), hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada por electrocardiograma o ecocardiografía (20,9%) y, fumador de cigarros activo (21,9%).

El criterio principal de valoración fue una variable combinada compuesta por la presencia de enfermedad coronaria mortal o infarto de miocardio no mortal. No se observó una diferencia significativa en la variable principal entre el tratamiento basado en amlodipino y el tratamiento basado en clortalidona: RR 0,98 (IC 95% (0,90-1,07) p=0,65). Entre las variables secundarias, la incidencia de insuficiencia cardiaca (componente de un criterio de valoración cardiovascular combinado) fue significativamente mayor en el grupo de amlodipino en

comparación con el grupo de clortalidona (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, (IC 95% [1,25-1,52] p<0,001)). Sin embargo, no hubo diferencia significativa en todas las causas de mortalidad entre el tratamiento basado en amlodipino y el tratamiento basado en clortalidona, RR 0,96 (IC 95% [0,89-1,02] p=0,20).

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

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

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

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

Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II. En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

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

#### Población pediátrica

No existen datos disponibles con Triplixam en niños.

(ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

#### *Triplixam:*

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

#### *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 (perindopril es un profármaco y perindoprilato es el principio activo).

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

#### Distribución

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

#### Biotransformación

Perindopril es un profármaco. El 27% de la dosis administrada de perindopril alcanza la circulación sanguínea como el metabolito activo, perindoprilato. Además del perindoprilato activo, el perindopril produce cinco metabolitos inactivos. La concentración plasmática máxima de perindoprilato se alcanza a las 3 ó 4 horas.

#### Eliminación

El perindoprilato se elimina por la orina y la semivida efectiva de eliminación de la fracción libre es de aproximadamente 17 horas, alcanzándose el estado de equilibrio a los 4 días.

#### 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 está disminuida en pacientes de edad avanzada y también en enfermos con insuficiencia cardíaca o renal.
- *Insuficiencia renal*: es deseable un ajuste de 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.
- *En caso de cirrosis*: La cinética del perindopril varía, la eliminación hepática de la molécula original disminuye a la mitad. Sin embargo, la cantidad de perindoprilato formado no disminuye, por lo cual no se necesita ningún ajuste de la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### *Indapamida:*

#### Absorción

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

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

#### Distribución

La unión a las proteínas plasmáticas es del 79%.

#### Metabolismo 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

Los parámetros farmacocinéticos no varían en pacientes con insuficiencia renal.

#### *Amlodipino:*

### Absorción y biodisponibilidad

Después de la administración oral de dosis terapéuticas, amlodipino se absorbe bien, alcanzando concentraciones máximas en la sangre a las 6-12 horas de la administración. La biodisponibilidad absoluta ha sido estimada entre el 64 y el 80%.

La biodisponibilidad de amlodipino no se ve afectada por la ingesta de alimentos.

### Distribución

El volumen de distribución es aproximadamente de 21 l/kg. En estudios *in vitro* se ha demostrado que aproximadamente un 97,5% del amlodipino circulante se une a proteínas plasmáticas.

### Metabolismo

Amlodipino se metaboliza ampliamente en el hígado hasta metabolitos inactivos eliminándose por la orina hasta el 10% del fármaco inalterado y el 60% de los metabolitos.

### Eliminación

La semivida plasmática de eliminación final es de unas 35-50 horas, y permite la administración una vez al día.

### Poblaciones especiales

- *Uso en pacientes de edad avanzada:* el tiempo para alcanzar las máximas concentraciones plasmáticas de amlodipino es similar en sujetos ancianos y en más jóvenes. El aclaramiento de amlodipino tiende a disminuir con los consiguientes aumentos en el AUC y en la vida media de eliminación en los pacientes ancianos. El aumento de la AUC y la semivida de eliminación en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva fueron los esperados para el grupo de edad de los pacientes estudiados.

- *Uso en pacientes con alteración de la función hepática:* En relación con la administración de amlodipino, los datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática son muy limitados. En pacientes con insuficiencia hepática el aclaramiento de amlodipino disminuye, lo que origina una mayor semivida y un incremento del AUC de aproximadamente 40-60%.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

#### *Perindopril:*

En estudios de toxicidad crónica oral (ratas y monos), el órgano diana es el riñón, con una alteración reversible. No se ha observado mutagenicidad en estudios *in vitro* o *in vivo*.

Los estudios toxicológicos de reproducción (ratas, ratones, conejos y monos) no mostraron signos de embriotoxicidad o teratogenicidad. Sin embargo, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, como clase, han mostrado inducir efectos adversos en la fase final del desarrollo fetal, resultando en muerte fetal y efectos congénitos en roedores y conejos: se han observado lesiones renales y un aumento en la mortalidad peri y postnatal. No se afectó la fertilidad en ratas macho ni hembra.

No se ha observado carcinogenicidad en estudios a largo plazo en ratas y ratones.

#### *Indapamida:*

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

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

Los estudios de toxicidad reproductiva no han mostrado efecto embriotóxico ni teratogénico en ratas, ratones y conejos.

No se afectó la fertilidad en ratas macho ni hembra.

#### *Perindopril/indapamida:*

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

No obstante, estos efectos adversos se manifiestan con niveles de dosis con un margen de seguridad muy alto en comparación con las dosis terapéuticas utilizadas.

Estudios preclínicos con perindopril e indapamida realizados por separado, no mostraron potencial genotóxico, carcinogénico ni teratogénico.

#### *Amlodipino:*

Los estudios de reproducción en ratas y ratones han demostrado retraso en el parto, prolongación del tiempo del parto y disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg.

No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos y hembras tratados 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis hasta 10 mg/kg /día (8 veces\* la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a mg/m<sup>2</sup>). En otro estudio con ratas en el que ratas macho fueron tratadas con besilato de amlodipino durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana basada en mg/kg, se encontró un descenso en plasma de la hormona folículo-estimulante y la testosterona, así como la disminución de la densidad de esperma y en el número de células espermáticas y de Sertoli.

Las ratas y los ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5, 1,25 y 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar para ratones y el doble\* para las ratas de la dosis máxima recomendada en clínica de 10 mg en base a mg/m<sup>2</sup>) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para los ratones pero no para las ratas.

Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el medicamento ni a nivel genético como cromosómico.

\*Basado en un paciente de 50 kg de peso.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Carbonato de calcio, almidón de maíz pregelatinizado, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sodica, Estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal anhidro, Glicerol, Hipromelosa, Macrogol, Dióxido de titanio.

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

36 meses, almacenado a no mas de 30°C

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Almacenar a no más de 30°C.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

X comprimidos recubiertos en envase de comprimidos de polipropileno provisto de un dispensador de comprimidos de polietileno de baja densidad y de un tapón de polietileno de baja densidad conteniendo un desecante.

X comprimidos recubiertos en envase de comprimidos de polietileno de alta densidad provisto de un tapón de polipropileno conteniendo un desecante.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

LABORATORIO SERVIER CHILE LTDA