



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-40430296-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-40430296-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SERVIER ARGENTINA S.A. en carácter de representante de LES LABORATOIRES SERVIER DE FRANCIA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TRIPLIXAM / PERINDOPRIL ARGININA - INDAPAMIDA – AMLODIPINA (COMO BESILATO DE AMLODIPINA), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / PERINDOPRIL ARGININA 2,5 mg (corresponde a 1,6975 mg de perindopril) - INDAPAMIDA 0,625 mg – AMLODIPINA 5 mg (corresponde a 6,935 mg de besilato de amlodipina); PERINDOPRIL ARGININA 5 mg (corresponde a 3,395 mg de perindopril) - INDAPAMIDA 1,25 mg – AMLODIPINA 5 mg (corresponde a 6,935 mg de besilato de amlodipina); PERINDOPRIL ARGININA 5 mg (corresponde a 3,395 mg de perindopril) - INDAPAMIDA 1,25 mg – AMLODIPINA 10 mg (corresponde a 13,870 mg de besilato de amlodipina); PERINDOPRIL ARGININA 10 mg (corresponde a 6,790 mg de perindopril) - INDAPAMIDA 2,5 mg – AMLODIPINA 5 mg (corresponde a 6,935 mg de besilato de amlodipina) y PERINDOPRIL ARGININA 10 mg (corresponde a 6,790 mg de perindopril) - INDAPAMIDA 2,5 mg – AMLODIPINA 10 mg (corresponde a 13,870 mg de besilato de amlodipina); aprobada por Certificado N° 57.506.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma SERVIER ARGENTINA S.A. en carácter de representante de LES LABORATOIRES SERVIER DE FRANCIA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TRIPLIXAM / PERINDOPRIL ARGININA - INDAPAMIDA – AMLODIPINA (COMO BESILATO DE AMLODIPINA), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / PERINDOPRIL ARGININA 2,5 mg (corresponde a 1,6975 mg de perindopril) - INDAPAMIDA 0,625 mg – AMLODIPINA 5 mg (corresponde a 6,935 mg de besilato de amlodipina); PERINDOPRIL ARGININA 5 mg (corresponde a 3,395 mg de perindopril) - INDAPAMIDA 1,25 mg – AMLODIPINA 5 mg (corresponde a 6,935 mg de besilato de amlodipina); PERINDOPRIL ARGININA 5 mg (corresponde a 3,395 mg de perindopril) - INDAPAMIDA 1,25 mg – AMLODIPINA 10 mg (corresponde a 13,870 mg de besilato de amlodipina); PERINDOPRIL ARGININA 10 mg (corresponde a 6,790 mg de perindopril) - INDAPAMIDA 2,5 mg – AMLODIPINA 5 mg (corresponde a 6,935 mg de besilato de amlodipina) y PERINDOPRIL ARGININA 10 mg (corresponde a 6,790 mg de perindopril) - INDAPAMIDA 2,5 mg – AMLODIPINA 10 mg (corresponde a 13,870 mg de besilato de amlodipina); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-42417737-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-42417934-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.506, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2020-40430296-APN-DGA#ANMAT

Js

Proyecto de Prospecto
TRIPLIXAM® / PERINDOPRIL – INDAPAMIDA – AMLODIPINA

Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
Industria Irlandesa

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Triplixam 2,5 mg/0,625 mg/5 mg: Perindopril Arginina 2,5 mg (corresponde a 1,6975 mg de perindopril), Indapamida 0,625 mg, Amlodipina 5 mg (corresponde a 6,935 mg de besilato de amlodipina).

Triplixam 5 mg/1,25 mg/5 mg: Perindopril Arginina 5 mg (corresponde a 3,395 mg de perindopril), Indapamida 1,25 mg, Amlodipina 5 mg (corresponde a 6,935 mg de besilato de amlodipina).

Triplixam 5 mg/1,25 mg/10 mg: Perindopril Arginina 5 mg (corresponde a 3,395 mg de perindopril), Indapamida 1,25 mg, Amlodipina 10 mg (corresponde a 13,870 mg de besilato de amlodipina).

Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg: Perindopril Arginina 10 mg (corresponde a 6,790 mg de perindopril), Indapamida 2,5 mg, Amlodipina 5 mg (corresponde a 6,935 mg de besilato de amlodipina).

Triplixam 10 mg/2,5 mg/10 mg: Perindopril Arginina 10 mg (corresponde a 6,790 mg de perindopril), Indapamida 2,5 mg, Amlodipina 10 mg (corresponde a 13,870 mg de besilato de amlodipina).

Excipientes: Núcleo: Compuesto de almidón y carbonato cálcico, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, almidón pregelatinizado. Recubrimiento: Glicerol, hipromelosa, macrogol 6000, estearato de magnesio, dióxido de titanio (E 171).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivo.

INDICACIÓN TERAPÉUTICA

Triplixam está indicado como terapia de sustitución para el tratamiento de la hipertensión idiopática en pacientes ya controlados con la asociación de perindopril/indapamida y amlodipina, administrados en la misma dosis.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: inhibidores de la ECA, combinaciones. Inhibidores de la ECA, bloqueantes de canales de calcio y diuréticos. Código ATC: C09BX01

Triplixam es una asociación de tres antihipertensivos con mecanismos complementarios que controla la presión arterial del paciente hipertenso. La sal de arginina de perindopril es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, la indapamida es un diurético clorosulfonamida, y la amlodipina es un inhibidor del flujo de los 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 sinérgica aditiva de los efectos antihipertensivos de ambas sustancias.

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, la enzima estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal y, por otro lado, estimula la degradación de la bradiquinina, una sustancia vasodilatadora, en heptapéptidos inactivos.

Sus efectos son:

- disminución de la secreción de aldosterona,
- elevación de la actividad de la renina plasmática, con eliminación de la autorregulación negativa ejercida por la aldosterona,
- disminución de las resistencias periféricas totales con una acción preferente sobre el lecho vascular en el músculo y en el riñón, sin que dicha disminución se acompañe de retención hidrosalina o taquicardia refleja cuando se administra de forma prolongada.

La acción antihipertensiva del perindopril se manifiesta también en los pacientes con concentraciones de renina baja o normal.

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

El perindopril reduce el trabajo del corazón:

- por efecto vasodilatador venoso, probablemente debido a cambios en el metabolismo de las prostaglandinas: disminución de la precarga,
- por disminución de las resistencias periféricas totales: reducción de la poscarga.

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

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

Asimismo, mejoran las pruebas de esfuerzo.

Indapamida:

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

Amlodipina:

La amlodipina es un inhibidor del flujo de entrada de los iones de calcio del grupo de las dihidropiridinas (bloqueador de los canales lentos de calcio o antagonista de los iones de calcio) que inhibe la entrada transmembranaria de los iones de calcio en el músculo liso vascular y cardíaco.

Efectos farmacodinámicos

Perindopril/indapamida:

En pacientes hipertensos, con independencia de su edad, la asociación de perindopril/indapamida ejerce un efecto antihipertensivo dependiente de la dosis sobre las presiones arteriales diastólica y sistólica, tanto en decúbito supino como en bipedestación. Durante los ensayos clínicos, la administración concomitante de perindopril e indapamida produjo efectos antihipertensivos de naturaleza sinérgica con respecto a cada uno de los productos 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 supino como en bipedestación.

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 con dosis para las cuales las propiedades diuréticas son mínimas.

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

La 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, ni siquiera en pacientes hipertensos diabéticos.

Amlodipina:

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

Amlodipina dilata las arteriolas periféricas y, por ello, reduce la resistencia periférica total (poscarga) 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 amlodipina 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 enfermos hipertensos, la administración una vez al día logra reducciones clínicamente significativas de la presión arterial, tanto en decúbito supino como en bipedestación, a lo largo de 24 horas. Debido a su lento inicio de acción, la hipotensión aguda no es una característica de la administración de amlodipina.

Amlodipina no se ha relacionado con ningún efecto metabólico adverso ni con alteraciones de los lípidos plasmáticos y es adecuada 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 y controlado con un fármaco activo, evaluó mediante ecocardiografía el efecto de la asociación perindopril/indapamida sobre la HVI frente a la monoterapia con enalapril.

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

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

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

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

El estudio ADVANCE fue un estudio multicéntrico, internacional, randomizado, 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 (PROBE [Prospective Randomised Open study with Blinded Evaluation] design), 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 k/m², 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 historial 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 randomizados asignándoles placebo (n=5571) o la asociación de perindopril/indapamida (n=5569).

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 (IC95% [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.

Amlodipina:

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: amlodipina 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 cigarrillos 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 amlodipina 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 cardíaca (componente de un criterio de valoración cardiovascular combinado) fue significativamente mayor en el grupo de amlodipina 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 amlodipina 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 aliskiren a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 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.

Propiedades farmacocinéticas:

Triplixam:

La coadministración de perindopril/indapamida más amlodipina 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 (perindopril es un profármaco y perindoprilato es el principio activo). La semivida plasmática de perindopril es de 1 hora.

Dado que la ingesta de alimentos disminuye la conversión a perindoprilato, y por tanto la biodisponibilidad, 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 convertidora 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 cardiaca o renal.
- *Pacientes con insuficiencia renal*: es deseable un ajuste de dosis dependiendo del grado de insuficiencia (aclaración 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.

Indapamida:

Absorción

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

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

Distribución

La unión a las proteínas plasmáticas es del 79 %.

Biotransformación y eliminación

La semivida de eliminación oscila entre 14 y 24 horas (media de 18 horas). Las administraciones reiteradas no provocan acumulación.

La eliminación es esencialmente urinaria (70 % de la dosis) y fecal (22 %) en forma de metabolitos inactivos.

Poblaciones especiales

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

Amlodipina:

Absorción y biodisponibilidad

Después de la administración oral de dosis terapéuticas, amlodipina 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 amlodipina 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 amlodipina circulante se une a proteínas plasmáticas.

Biotransformación

Amlodipina 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 amlodipina es similar en sujetos ancianos y en más jóvenes. El aclaramiento de amlodipina 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 cardíaca 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 amlodipina, los datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática son muy limitados. En pacientes con insuficiencia hepática el aclaramiento de amlodipina disminuye, lo que origina una mayor semivida y un incremento del AUC de aproximadamente 40-60%.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Perindopril

En los estudios de toxicidad crónica oral (ratas y monos), el órgano afectado es el riñón, con una alteración reversible.

No se han observado signos de mutagenia en estudios *in vitro* o *in vivo*.

Los estudios de toxicidad para la función reproductora (ratas, ratones, conejos y monos) no mostraron signos de embriotoxicidad o teratogenia. Sin embargo, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, como clase, han mostrado inducir efectos adversos en la fase final del desarrollo fetal, ocasionando muerte fetal y defectos congénitos en roedores y conejos: se han observado lesiones renales y un aumento en la mortalidad peri y postnatal. La fertilidad de los machos y hembras de rata no se vio alterada.

No se han observado signos de carcinogenia 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 un aumento de las propiedades diuréticas de indapamida. Los síntomas principales de intoxicación durante los

estudios de toxicidad aguda con indapamida administrada por vía intravenosa o vía intraperitoneal se relacionaron con la actividad farmacológica de indapamida, es decir, bradipnea y vasodilatación periférica.

La indapamida dio un resultado negativo en los ensayos de mutagenia y carcinogenia. Los estudios de toxicidad reproductiva no han mostrado efecto embriotóxico ni teratogénico en ratas, ratones y conejos.

La fertilidad de los machos y hembras de rata no se vio alterada.

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 aumentó los efectos tóxicos maternos en la rata (en comparación con el perindopril).

No obstante, estos efectos adversos se manifiestan con dosis muy superiores a las utilizadas en terapéutica.

Los estudios preclínicos efectuados por separado con perindopril e indapamida no revelaron ningún potencial genotóxico, carcinógeno o teratígeno.

Amlodipina:

Los estudios reproductivos en ratas y ratones indican un retraso en la fecha del parto, la prolongación del trabajo de parto y la disminución en la supervivencia de las crías con dosis aproximadamente 50 veces superiores a la dosis máxima recomendada para seres humanos (en mg/kg).

Las dosis de amlodipina de hasta 10 mg/kg/día (8 veces* la dosis máxima recomendada para seres humanos de 10 mg, en mg/m²) no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas (se trató a los machos durante 64 días y a las hembras durante 14 días antes del apareamiento). En otro estudio con ratas en el que los machos recibieron besilato de amlodipina durante 30 días en dosis comparables a las de los seres humanos, en mg/kg, se observaron descensos de la hormona foliculoestimulante y de la testosterona en plasma, así como de la densidad de los espermatozoides y del número de espermátidas maduras y de células de Sertoli.

Las ratas y ratones tratados con amlodipina en la dieta durante dos años, con concentraciones calculadas para aportar dosis diarias de 0,5, 1,25 y 2,5 mg/kg/día, no manifestaron ningún signo de carcinogenia. La dosis más alta (en el caso de los ratones similar a la dosis clínica máxima recomendada de 10 mg, en mg/m², y en el de las ratas, el doble de la misma*) se acercó a la dosis máxima tolerada por los ratones, pero no por las ratas.

Los estudios de mutagenia no revelaron ningún efecto farmacológico con respecto a los genes o los cromosomas.

* Basado en un paciente con un peso de 50 kg

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:

Vía oral.

Posología orientativa

Administración oral.

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

La asociación de dosis fija no es adecuada para el tratamiento inicial.

Si se precisa un cambio posológico, se puede modificar la dosis de Triplixam o ajustar por separado los componentes de la asociación libre.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

El tratamiento está contraindicado en la insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min).

La administración de Triplixam en dosis de 10 mg/2,5 mg/5 mg y 10 mg/2,5 mg/10 mg está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-60 ml/min).

El seguimiento médico habitual incluye 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 m²) (ver Contraindicaciones).

Pacientes de edad avanzada

La eliminación de perindoprilato se reduce en los pacientes de edad avanzada.

Se puede tratar con Triplixam a pacientes de edad avanzada si lo permite su función renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

Triplixam está contraindicado en la insuficiencia hepática grave.

Triplixam debe administrarse con cautela en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, puesto que no se han establecido las recomendaciones posológicas de la amlodipina.

Población pediátrica

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

No se dispone de datos.

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes dializados.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada y no tratada.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min).
- Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina menor de 60 ml/min) si se administran dosis de Triplixam que contengan 10 mg/2,5 mg de la asociación perindopril/indapamida (es decir, Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg y 10 mg/2,5 mg/10 mg).
- Hipersensibilidad a los principios activos, a otras sulfamidas, a los derivados de dihidropiridinas, a cualquier otro inhibidor de la ECA o a alguno de los excipientes incluidos en la composición.
- Antecedentes de angioedema (edema de Quincke) relacionados con un tratamiento previo con un inhibidor de la ECA.
- Angioedema hereditario/idiopático.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo.
- Encefalopatía hepática.
- Insuficiencia hepática grave.
- Hipopotasemia.
- Lactancia.
- Hipotensión grave,
- Shock, incluido el shock cardiogénico,
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p. ej., estenosis aórtica de grado alto),
- Insuficiencia cardíaca con inestabilidad hemodinámica después de un infarto agudo de miocardio.
- Uso concomitante de Triplixam con medicamentos con aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 mL/min/1,73m²)
 - Uso concomitante con sacubitril/valsartán (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo" e "Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción")
 - Tratamientos extracorpóreos que implican el contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente (ver "Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción")
 - Estenosis bilateral significativa de las arterias renales o estenosis de la arteria del único riñón funcional (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

-
Toda contraindicación a cualquiera de los componentes se aplicará también a la asociación fija de Triplixam.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Todas las advertencias relacionadas con cada uno de los componentes, que se indican a continuación, regirán también para la asociación fija de Triplixam.

Advertencias especiales

Litio

Perindopril/indapamida

No suele recomendarse la combinación de litio con la asociación de perindopril/indapamida.

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 aliskiren 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 aliskiren.

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 con 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.

Neutropenia/agranulocitosis

Perindopril

Se ha notificado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, raramente se presenta neutropenia. El 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 un seguimiento periódico de la fórmula leucocitaria y se deberá dar instrucciones a los pacientes para que comuniquen cualquier signo de infección (p. ej., dolor de garganta, fiebre).

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 "Contraindicaciones"). 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

Perindopril

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

El angioedema asociado a un edema laríngeo puede ser mortal. Cuando haya una afectación de la lengua, la glotis o la laringe que pueda provocar una obstrucción de las vías respiratorias, deberá administrarse inmediatamente un tratamiento adecuado que puede incluir una inyección subcutánea de solución de epinefrina 1:1000 (0,3 ml a 0,5 ml) y/u medidas para asegurar vías respiratorias permeables.

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

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

Se ha descrito raramente angioedema intestinal en pacientes tratados con IECA. 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, ecografía 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 IECA que presenten dolor abdominal.

La combinación de perindopril con sacubitril/valsartán está contraindicada debido al aumento de riesgo de angioedema (ver "Contraindicaciones"). El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar hasta 36 horas después de tomar la última dosis de perindopril. Si se interrumpe el tratamiento con sacubitril/valsartán, el tratamiento con perindopril no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitril/valsartán (ver "Contraindicaciones" y "Interacciones medicamentosas"). El uso concomitante con otros inhibidores de la endopeptidasa neutra (EPN) (por ejemplo, racecadotril) e IECA también puede aumentar el riesgo de angioedema (ver "Interacciones medicamentosas"). Por lo tanto, se necesita una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo antes de iniciar el tratamiento con inhibidores de la EPN (por ejemplo, racecadotril) en pacientes tratados con perindopril.

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

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

Reacciones anafilácticas durante desensibilización

Se han comunicado casos aislados de pacientes que experimentaron reacciones anafilactoides prolongadas con amenaza vital mientras recibían IECA durante tratamientos de desensibilización con veneno de himenópteros (abejas, avispas). Los IECA 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 IECA y desensibilización.

Reacciones anafilácticas durante aféresis de LDL

Raramente se han notificado reacciones anafilactoides con amenaza vital en pacientes tratados con IECA 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 (p. ej., 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

No debe iniciarse durante el embarazo el tratamiento con IECA. A menos que la continuación del tratamiento con IECA 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 IECA debe interrumpirse inmediatamente y, si se considera adecuado, iniciarse un tratamiento alternativo.

Encefalopatía hepática

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

Fotosensibilidad

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

PRECAUCIONES DE EMPLEO

Función renal

Perindopril/indapamida

- En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), el tratamiento está contraindicado.
- Si el paciente sufre una insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min), está contraindicado el tratamiento con Triplixam en dosis que contengan 10 mg/2,5 mg de la asociación de perindopril/indapamida (es decir, Triplixam 10 mg/2,5 mg /5 mg y 10 mg/2,5 mg/10 mg).

- En algunos pacientes hipertensos sin lesión renal previa aparente y cuyo análisis de los parámetros renales en sangre ponga de relieve una insuficiencia renal funcional, se interrumpirá el tratamiento y posteriormente se iniciará de nuevo con una dosis reducida o bien con uno solo de los componentes.

En estos pacientes, la práctica médica habitual requiere la vigilancia periódica del potasio y de la creatinina después de dos semanas de tratamiento y, posteriormente, cada 2 meses durante el periodo de estabilización terapéutica. Se ha comunicado insuficiencia renal principalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca grave o con enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal.

En general, el medicamento no se recomienda en caso de estenosis de la arteria renal bilateral o de un único riñón funcional.

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

El bloqueo de este sistema por un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina puede provocar, sobre todo tras la primera toma y en el transcurso de las dos primeras semanas de tratamiento, un descenso brusco de la presión arterial y/o una elevación de la creatinina plasmática que muestre una insuficiencia renal funcional. A veces, esto puede desencadenarse de forma aguda, aunque raramente, y con un plazo de tiempo variable para su aparición.

En estos casos, el tratamiento debe iniciarse con una dosis menor que se aumentará 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 los diuréticos afines únicamente despliegan su eficacia plena cuando la función renal es normal o está sólo mínimamente alterada (cifras de creatinina inferiores a aproximadamente 25 mg/l, es decir, 220 μ mol/l para un adulto).

El valor de la creatinina plasmática en el anciano debe ajustarse en función de la edad, el peso y el sexo.

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

- La amlodipina se puede administrar en las dosis habituales en pacientes con insuficiencia renal. Las variaciones en las concentraciones plasmáticas de amlodipina no están correlacionadas con el grado de insuficiencia renal.

- No se ha examinado el efecto de la asociación Triplixam sobre la disfunción renal. En caso de insuficiencia renal, las dosis de Triplixam deberán respetar las de cada uno de sus componentes administrados por separado.

Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico

Perindopril/indapamida

- Hay un riesgo de hipotensión súbita en presencia de depleción sódica preexistente (en particular en sujetos 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 concurrente de diarrea o vómitos. En estos pacientes se vigilarán 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.

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 perindopril e indapamida más amlodipina no excluye la aparición de hipopotasemia, sobre todo en pacientes diabéticos o pacientes con insuficiencia renal. Como ocurre con todos los antihipertensivos en asociación con un diurético, es necesario controlar de manera regular el potasio plasmático.

Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con IECA, incluido perindopril. Los factores de riesgo para desarrollar hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (> 70 años), diabetes mellitus, acontecimientos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica y uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio; o aquellos pacientes tratados con otros medicamentos asociados con aumentos del potasio sérico (por ejemplo heparina o cotrimoxazol, también denominado trimetoprima/sulfametoxazol). El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio, particularmente por pacientes con insuficiencia renal, puede conducir a un aumento significativo del potasio sérico.

- La reducción del potasio con hipopotasemia constituye el riesgo mayor de los diuréticos tiazídicos y afines. Se debe prevenir el riesgo de aparición de hipopotasemia (<3,4 mmol/l) en algunas poblaciones de alto riesgo, como los pacientes de edad avanzada y/o desnutridos, tanto si están o no polimedicados, 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 su origen congénito o iatrógeno, son también de riesgo. La hipopotasemia, al igual que la bradicardia, actúa como un factor que favorece la aparición de trastornos graves del ritmo, en particular "torsades de pointes", potencialmente mortales.

En todos los casos, son necesarios controles más frecuentes de la potasemia. El primer control del potasio plasmático se debe efectuar durante la primera semana posterior al inicio del tratamiento.

Si se detecta una hipopotasemia, es necesaria su corrección.

Calcemia

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

Hipertensión renovascular

El tratamiento de la hipertensión renovascular consiste en la 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 se prescribe Triplixam a pacientes con diagnóstico o sospecha de estenosis de la arteria renal, el tratamiento se debe iniciar en el hospital con una dosis baja y se debe controlar la función renal y el potasio, ya que algunos pacientes desarrollaron una insuficiencia renal funcional que revirtió al suspender el tratamiento.

Tos

Se han descrito casos de tos seca al utilizar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Esta se caracteriza por su persistencia, así como por su desaparición al suspender el tratamiento. En presencia de este síntoma, se debe considerar una etiología iatrógena. 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 más baja.

Crisis hipertensiva

No se ha establecido la seguridad y la eficacia del amlodipina en las crisis hipertensivas.

Insuficiencia cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca deben ser tratados con precaución. En un estudio a largo plazo, controlado frente a placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clases III y IV de la NYHA), la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo tratado con amlodipina que en el de placebo. Los antagonistas del calcio, incluida la amlodipina, deberán administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros episodios cardiovasculares y la mortalidad.

Estenosis de la válvula aórtica o mitral/miocardopatía hipertrófica

Perindopril

Los IECA deben utilizarse con precaución en pacientes con una obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca grave (grado IV) o con diabetes mellitus insulino dependiente (tendencia espontánea a la hiperpotasemia), el tratamiento debe iniciarse bajo supervisión médica con una dosis inicial reducida. No se debe interrumpir el tratamiento con betabloqueantes en los pacientes hipertensos con insuficiencia coronaria: el IECA se añadirá al betabloqueante.

Pacientes diabéticos

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

Es esencial vigilar la glucemia de los pacientes diabéticos, sobre todo cuando las cifras de potasio son bajas.

Diferencias étnicas

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

Intervención quirúrgica/anestesia

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

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

Insuficiencia hepática

Rara vez los IECA 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 IECA y que desarrollen ictericia o un aumento considerable de las enzimas hepáticas deben suspender el IECA y recibir un seguimiento médico apropiado.

La semivida de la amlodipina se prolonga y los valores AUC se elevan más en los pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido las recomendaciones posológicas. Por tanto, el tratamiento con amlodipina se debe empezar en el extremo más bajo del intervalo posológico y extremar la prudencia, tanto al empezar el tratamiento como al aumentar la dosis. Los pacientes con insuficiencia hepática grave precisan un ajuste posológico lento y una vigilancia cuidadosa.

No se ha investigado el efecto de la asociación Triplixam en la disfunción hepática. Habida cuenta de los efectos de cada uno de los componentes de esta asociación, Triplixam está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y se recomienda prudencia en los casos de insuficiencia hepática leve o 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 se adaptará posteriormente en función de la respuesta de la presión arterial, especialmente en caso de desequilibrio hidroelectrolítico, a fin de evitar la aparición de una hipotensión repentina.

Los incrementos de las dosis de amlodipina se deben efectuar con cuidado en las personas de edad avanzada.

Excipientes

Niveles de sodio

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS 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 aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal

(incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

Medicamentos inductores de hiperpotasemia:

Algunos medicamentos o clases terapéuticas pueden aumentar la aparición de hiperpotasemia: aliskiren, sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de receptores de angiotensina-II, AINEs, heparinas, agentes inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus, trimetoprima. La combinación de estos fármacos aumenta el riesgo de hiperpotasemia.

Uso concomitante contraindicado:

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 "Contraindicaciones"). 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.

Sacubitril/valsartán: El uso concomitante de perindopril con sacubitril/valsartán está contraindicado, ya que la inhibición simultánea de neprilisina y ECA puede aumentar el riesgo de angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar hasta 36 horas después de tomar la última dosis del tratamiento con perindopril. El tratamiento con perindopril no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitril/valsartán (ver "Contraindicaciones" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Usos concomitantes no recomendados:

Componente	Interacción conocida con el siguiente producto	Interacción con otro medicamento
Perindopril / indapamida	Litio	Durante la administración concomitante de litio con IECA se han notificado aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar aún más los niveles de litio e intensificar el riesgo de toxicidad del litio con los IECA. No se recomienda el uso asociado de perindopril e indapamida con litio, pero si la asociación resulta necesaria, se deberá realizar un seguimiento cuidadoso de los niveles séricos de litio.
Perindopril	Aliskirén	En pacientes que no presentan diabetes o insuficiencia renal, riesgo de hiperpotasemia, empeoramiento de la función renal y aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular
	Terapia concomitante con inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores	Se ha descrito en la bibliografía que en pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida,

de angiotensina	insuficiencia cardiaca, o con diabetes con lesión de órganos diana, la terapia concomitante con inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina, está asociada a una mayor frecuencia de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y empeoramiento de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un único agente del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El bloqueo dual (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.
Estramustina	Riesgo de aumento de reacciones adversas tales como edema angioneurótico (angioedema).
Medicamentos ahorradores de potasio (espironolactona, triamtereno, solos o asociados), potasio (sales)	Hiperpotasemia (potencialmente letal), particularmente en combinación con insuficiencia renal (efectos hiperpotasémicos aditivos). Se desaconseja la combinación de perindopril con los medicamentos citados. Si está indicado el uso concomitante debido a una hipopotasemia documentada, se deberán utilizar con precaución y hacer un seguimiento frecuente del potasio sérico y mediante ECG. Para el uso de espironolactona en la insuficiencia cardiaca, ver "Usos concomitantes que requieren precaución especial".
Cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol)	Los pacientes que toman de forma concomitante cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol) pueden tener un mayor riesgo de hiperpotasemia (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").
Amlodipina	Dantroleno (perfusión)
	Se han descrito fibrilación ventricular mortal y colapso cardiovascular en animales en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno por vía intravenosa. Dado el riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la coadministración de antagonistas del calcio, como amlodipina, en pacientes con riesgo de hipertermia maligna, así como durante el tratamiento de hipertermia maligna.
Pomelo o zumo de pomelo	La biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes, con lo que se intensifican los efectos

Usos concomitantes con precauciones especiales de empleo:

Componente	Interacción conocida con el siguiente producto	Interacción con otro medicamento
Perindopril/ indapamida/ amlodipina	Baclofeno	Aumento del efecto antihipertensivo. Si es necesario, vigilar la presión arterial y la función renal y adaptar la posología del antihipertensivo.
Perindopril/ indapamida	Antiinflamatorios no esteroideos (incluyendo ácido acetilsalicílico en dosis altas)	Cuando los IECA se administran simultáneamente con antiinflamatorios no esteroideos (es decir, ácido acetilsalicílico en dosis antiinflamatoria, inhibidores de la COX-2 y AINE no selectivos), puede tener lugar una reducción del efecto antihipertensivo. El uso concomitante de IECA y AINE puede llevar a un riesgo mayor de empeoramiento de la función renal, incluyendo un posible fallo renal agudo, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con una deficiente función renal preexistente. La combinación debe ser administrada con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar suficientemente hidratados y debe considerarse un seguimiento de la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante y, posteriormente, de forma periódica.
Perindopril	Antidiabéticos (insulina, sulfamidas hipoglucemiantes orales)	La utilización de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina puede incrementar el efecto hipoglucémico en diabéticos tratados con insulina o con sulfamidas hipoglucemiantes. Este efecto parece ser más probable durante las primeras semanas del tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal.

Componente	Interacción conocida con el siguiente producto	Interacción con otro medicamento
Diuréticos ahorradores de potasio	no de	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
Diuréticos ahorrados de potasio (eplerenona, espironolactona)	de	<p>Con eplerenona o espironolactona a dosis entre 12,5 mg a 50 mg por día y con dosis bajas de inhibidores de la ECA:</p> <p>En el tratamiento de insuficiencia cardiaca de clase II a IV (NYHA) con una fracción de eyección < 40%, y previamente tratada con inhibidores de la ECA y diuréticos del asa, riesgo de hiperpotasemia, potencialmente letal, especialmente en caso de incumplimiento de las recomendaciones de prescripción en esta asociación.</p> <p>Antes de iniciar la asociación, comprobar la ausencia de hiperpotasemia e insuficiencia renal.</p> <p>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.</p>
Racecadotril		<p>Los inhibidores de la ECA (por ejemplo perindopril) son causa conocida de angioedema. Este riesgo puede estar aumentado durante el uso concomitante con racecadotril (un medicamento utilizado para la diarrea aguda).</p>

Componente	Interacción conocida con el siguiente producto	Interacción con otro medicamento
	Inhibidores de mTOR (por ejemplo sirolimus, everolimus, temsirolimus)	Los pacientes en tratamiento concomitante con inhibidores de mTOR pueden tener un mayor riesgo de angioedema (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").
Indapamida	Fármacos inductores de taquicardia helicoidal (<i>torsades de pointes</i>)	Debido al riesgo de hipopotasemia, la indapamida debe administrarse con precaución cuando se asocie a medicamentos que inducen taquicardia helicoidal (<i>torsades de pointes</i>), tales como: <ul style="list-style-type: none"> - antiarrítmicos de clase IA (quinidina, hidroquinidina, disopiramida); - antiarrítmicos de clase III (amiodarona, dofetilida, ibutilida, bretilio, sotalol); - algunos neurolépticos (clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), benzamidas (amisulprida, sulpirida, sultoprida, tiaprida), butirofenonas (droperidol, haloperidol), otros neurolépticos (pimozida); - otras sustancias tales como bepridil, cisaprida, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, moxifloxacino, pentamidina, esparfloxacino, vincamina i.v., metadona, astemizol, terfenadina. Prevenir la hipopotasemia y, si es necesario, corregirla: vigilancia del intervalo QT.
	Anfotericina B (vía i.v.), 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. No utilizar laxantes estimulantes.
	Preparados digitálicos	La hipopotasemia favorece los efectos tóxicos de los digitálicos. Vigilancia de la potasemia, ECG y, si es necesario, ajuste del tratamiento.
	Alopurinol	El tratamiento concomitante con indapamida puede aumentar la incidencia de hipersensibilidad a alopurinol.
Amlodipina	Agentes inductores de 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>).

Componente	Interacción conocida con el siguiente producto	Interacción con otro medicamento
	Agentes inhibidores de CYP3A4	El uso concomitante de amlodipina con inhibidores potentes o moderados de CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antimicóticos azólicos, macrólidos como eritromicina o claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede aumentar significativamente la exposición a la amlodipina. La traducción clínica de estas variaciones farmacocinéticas resulta, a veces, más acusada en las personas de edad avanzada. Por tanto, puede ser necesario un seguimiento clínico y el ajuste posológico. Existe un riesgo aumentado de hipotensión en pacientes que están recibiendo claritromicina con amlodipina. Se recomienda una cuidadosa observación de los pacientes cuando se administra conjuntamente amlodipina con claritromicina

Uso concomitante a tener en consideración:

Componente	Interacción conocida con el siguiente producto	Interacción con otro medicamento
Perindopril/ indapamida/ amlodipina	Antidepresivos de tipo imipramínico (tricíclicos), neurolepticos	Mayor efecto antihipertensivo y mayor riesgo de hipotensión ortostática (efecto aditivo).
	Otros antihipertensivos	El uso de otros antihipertensivos podría incrementar el efecto antihipertensivo
	Corticoides, tetracosactida	Reducción del efecto antihipertensivo (retención hidrosalina debida a los corticoides).
Perindopril	Alopurinol, citostáticos o inmunosupresores, corticoides por vía sistémica o procainamida	La administración concomitante con IECA puede acentuar el riesgo de leucopenia
	Agentes antihipertensivos y vasodilatadores	El uso concomitante con nitroglicerina y otros nitratos, u otros vasodilatadores, puede reducir todavía más la presión arterial.
	Anestésicos	Los IECA pueden potenciar los efectos hipotensores de algunos anestésicos
	Diuréticos (tiazidas o diuréticos del asa)	El tratamiento previo con diuréticos en dosis altas puede causar hipovolemia y riesgo de hipotensión al iniciar el tratamiento con perindopril.
	Gliptinas (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina vildagliptina)	Aumento del riesgo de angioedema, debido al descenso de la actividad de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) por la gliptina en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores de la

Componente	Interacción conocida con el siguiente producto	Interacción con otro medicamento
		ECA.
	Simpaticomiméticos	Los simpaticomiméticos pueden disminuir los efectos antihipertensivos de los IECA.
	Oro	Raramente se han comunicado reacciones nitritoides (los síntomas incluyen enrojecimiento facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes tratados con oro por vía inyectable (aurotiomalato de sodio) y con tratamiento concomitante con un IECA, incluyendo perindopril.
Indapamida	Metformina:	Acidosis láctica debida a la metformina, desencadenada por una posible insuficiencia renal funcional relacionada con los diuréticos y, en particular, con los diuréticos del asa. No emplear metformina cuando la creatininemia es mayor de 15 mg/l (135 micromoles/l) en el hombre y 12 mg/l (110 micromoles/l) en la mujer.
	Medios de contraste yodados	En caso de deshidratación provocada por los diuréticos, es mayor el riesgo de insuficiencia renal aguda, en particular si se utilizan dosis elevadas de medios de contraste yodados. Se debe hidratar al paciente antes de la administración del producto yodado.
	Calcio (sales)	Riesgo de hipercalcemia por disminución de la eliminación urinaria de calcio.
	Ciclosporina	Riesgo de aumento de la creatininemia sin modificación de los niveles circulantes de ciclosporina, incluso en ausencia de depleción hidrosalina.
Amlodipina	Atorvastatina, digoxina, warfarina o ciclosporina	En estudios clínicos de interacción, amlodipina no afectó la farmacocinética de atorvastatina, digoxina, o warfarina.
	Tacrolimus	Existe un riesgo de aumento de los niveles de tacrolimus en sangre cuando se administra conjuntamente con amlodipina. Para evitar la toxicidad de tacrolimus, la administración de amlodipina en pacientes tratados con tacrolimus requiere la monitorización de los niveles sanguíneos de tacrolimus y un ajuste de la dosis de tacrolimus cuando sea necesario.
	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.

Componente	Interacción conocida con el siguiente producto	Interacción con otro medicamento
	Ciclosporina	No se han realizado estudios de interacción farmacológica con ciclosporina y amlodipina 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 amlodipina, y se deben realizar reducciones de la dosis de ciclosporina según sea necesario.
	Simvastatina	La administración conjunta de dosis múltiples de 10 mg de amlodipina con 80 mg de simvastatina, produjo un aumento del 77% de la exposición a simvastatina en comparación con simvastatina sola. Se debe limitar la dosis de simvastatina en pacientes en tratamiento con 20 mg diarios de amlodipina

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 del embarazo. Triplixam está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Triplixam está contraindicado 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 de este tratamiento para la madre.

Embarazo:

Perindopril:

El uso de inhibidores de la ECA no está recomendado durante el primer trimestre del embarazo. El uso de inhibidores de la ECA está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

La evidencia epidemiológica relativa al riesgo de teratogenia tras la exposición a inhibidores de la ECA 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 inhibidores de la ECA, 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 inhibidores de la ECA y, si se considera adecuado, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a IECA 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).

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

Se debe vigilar de cerca la hipotensión de los lactantes cuyas madres hayan tomado IECA.

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 uteroplacentario, pudiendo causar isquemia fetoplacentaria 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 Datos preclínicos sobre seguridad)

Amlodipina

No se ha establecido la seguridad de amlodipina en el embarazo humano.

En los estudios con animales se ha descrito toxicidad para la función reproductora con dosis altas.

Lactancia:

Triplixam está contraindicado 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 neonatos y pretérmino.

Indapamida:

No existe información 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 leche materna.

Amlodipina

Amlodipina 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 amlodipina en los lactantes.

Fertilidad:

Perindopril:

El perindopril no modifica la capacidad reproductora ni la fertilidad.

Indapamida:

La indapamida no modifica la capacidad reproductora ni la fertilidad.

Amlodipina:

Se han notificado casos de cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides de algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio. Los datos clínicos acerca del posible efecto de la amlodipina sobre la fertilidad son insuficientes. En un estudio con ratas se describieron efectos adversos para la fertilidad masculina.

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.

Amlodipina puede tener un efecto leve o moderado sobre la capacidad del paciente para conducir vehículos y utilizar máquinas. Si el paciente presenta mareos, cefalea, 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.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

Los acontecimientos adversos más frecuentes notificados con perindopril, indapamida y amlodipina administrados por separado son: 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

Durante el tratamiento, se han observado las reacciones adversas siguientes con perindopril, indapamida o amlodipina, que se ordenan con esta frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Categoría sistémica MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Perindopril	Indapamida	Amlodipina
Infecciones o infestaciones	Rinitis	Muy rara	-	Poco frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Agranulocitosis	Muy rara	Muy rara	-
	Anemia aplásica	-	Muy rara	-
	Pancitopenia	Muy rara	-	-
			-	-
	Leucopenia	Muy rara	Muy rara	Muy rara
	Neutropenia	Muy rara	-	-
	Anemia hemolítica	Muy rara	Muy rara	-
	Trombocitopenia	Muy rara	Muy rara	Muy rara
	Eosinofilia	Poco frecuente*	-	-
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	-	Poco frecuente	Muy rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperpotasemia	Poco frecuente*	-	-
	Hiperglucemia	-	-	Muy rara
	Hipercalcemia	-	Muy Rara	-

Categoría sistémica MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Perindopril	Indapamida	Amlodipina
	Hipoglucemia	Poco frecuente*	-	-
	Depleción de potasio con hipopotasemia, particularmente grave en determinadas poblaciones de alto riesgo.	-	No conocida	-
	Hiponatremia con hipovolemia causantes de deshidratación e hipotensión ortostática		No conocida	-
Trastornos psiquiátricos	Estado confusional	Muy rara	-	Rara
	Insomnio	-	-	Poco frecuente
	Alteraciones del humor (incluyendo ansiedad)	Poco frecuente	-	Poco frecuente
	Depresión	-	-	Poco frecuente
	Alteraciones del sueño	Poco frecuente	-	-
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Frecuente	-	Frecuente
	Cefalea	Frecuente	Rara	Frecuente
	Parestesia	Frecuente	Rara	Poco frecuente
				-
				-
	Hipertonía	-	-	Muy rara
	Neuropatía periférica	-	-	Muy rara
	Hipoestesia	-	-	Poco frecuente
	Disgeusia	Frecuente	-	Poco frecuente
	Temblor	-	-	Poco frecuente
	Síncope	Poco frecuente	No conocida	Poco frecuente
	Somnolencia	Poco frecuente	-	Frecuente
	Trastorno extrapiramidal (síndrome extrapiramidal)	-	-	Frecuencia no conocida
Ictus posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo	Muy rara	-	-	
Posibilidad de aparición de encefalopatía hepática en caso de insuficiencia hepática (Ver "Contraindicaciones")	-	Frecuencia no conocida	-	
Trastornos oculares	Alteraciones visuales	Frecuente	Frecuencia no conocida	
	Diplopía	-	-	Frecuente
	Miopía	-	Frecuencia no conocida	-

Categoría sistémica MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Perindopril	Indapamida	Amlodipina
	Visión borrosa	-	Frecuencia no conocida	-
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos	Frecuente	-	Poco frecuente
	Vértigo	Frecuente	Rara	-
Trastornos cardíacos	Angina de pecho, (Ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo")	Muy rara	-	-
	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	Muy rara	Muy rara	Poco frecuente
	Infarto de miocardio, posiblemente secundario a hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo.	Muy rara	-	Muy rara
	Palpitaciones	Poco frecuente*	-	Frecuente
	<i>torsades de pointes</i>) (potencialmente mortal) (Ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo" e "Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción")	-	No conocida	-
	Taquicardia	Poco frecuente*	-	-
Trastornos vasculares	Rubefacción	-	-	Frecuente
	Hipotensión (y efectos asociados con la hipotensión)	Frecuente	Muy rara	Poco frecuente
	Vasculitis	Poco frecuente*	-	Muy rara
	Fenómeno de Raynaud	No conocida	-	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	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	Rara	Frecuente
	Náuseas	Frecuente	Rara	Frecuente
Vómitos	Frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	

Categoría sistémica MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Perindopril	Indapamida	Amlodipina
	Boca seca	Poco frecuente	Rara	Poco frecuente
	Cambios del hábito intestinal	-	-	Poco frecuente
	Hiperplasia gingival	-	-	Muy rara
	Pancreatitis	Muy rara	Muy rara	Muy rara
	Gastritis	-	-	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis	Muy rara	No conocida	Muy rara
	Ictericia	-	-	Muy rara
	Función hepática anómala	-	Muy rara	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Edema de Quincke	-	-	Muy rara
	Prurito	Frecuente	-	Poco frecuente
	Erupción cutánea	Frecuente	-	Poco frecuente
	Erupciones maculopapulares	-	Frecuente	-
	Urticaria	Poco frecuente	Muy rara	Poco frecuente
	Angioedema	Poco frecuente	Muy rara	Muy rara
	Alopecia	-	-	Poco frecuente
	Púrpura	-	Poco frecuente	Poco frecuente
	Cambio de color de la piel	-	-	Poco frecuente
	Hiperhidrosis	-	-	Poco frecuente
	Exantema	-	-	Poco frecuente
	Eritema multiforme	Muy rara	-	Muy rara
	Síndrome de Stevens-Johnson	-	Muy rara	Muy rara
	Dermatitis exfoliativa	-	-	Muy rara
	Necrólisis epidérmica tóxica	-	Muy rara	Frecuencia no conocida
	Eccema	No conocida	-	-
	Reacciones de fotosensibilidad	Poco frecuente*	No conocida	Muy rara
	Empeoramiento de la psoriasis	Rara	-	-
	Penfigoide	Poco frecuente	-	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	Frecuente	-	Frecuente
	Hinchazón de tobillos	-	-	Frecuente
	Artralgia	Poco frecuente*	-	Poco frecuente
	Mialgia	Poco frecuente*	-	Poco frecuente
	Dolor de espalda	-	-	Poco frecuente

Categoría sistémica MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Perindopril	Indapamida	Amlodipina
	Posible empeoramiento de un lupus eritematoso sistémico existente	-	Frecuencia no conocida	-
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal	Poco frecuente	-	-
	Trastorno de la micción	-	-	Poco frecuente
	Nicturia	-	-	Poco frecuente
	Polaquiuria	-	-	Poco frecuente
	Insuficiencia renal aguda	Muy rara	-	-
	Fallo renal	Poco frecuente	Muy rara	-
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción erectil	Poco frecuente	-	Poco frecuente
	Ginecomastia	-	-	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Frecuente	-	Poco frecuente
	Fatiga	-	Rara	Frecuente
	Edema	-	-	Frecuente
	Dolor torácico	Poco frecuente*	-	Poco frecuente
	Dolor	-	-	Poco frecuente
	Malestar general	Poco frecuente*	-	Poco frecuente
	Edema periférico	No conocida	-	-
	Pirexia	Poco frecuente*	-	-
Exploraciones complementarias	Aumento de peso	-	-	Poco frecuente
	Disminución de peso	-	-	Poco frecuente
	Bilirrubina elevada en sangre	Rara	-	-
	Elevación de las enzimas hepáticas	Rara	No conocida	Muy rara
	Aumentos de la urea en sangre y de la creatinina en suero	Poco frecuente*	-	-
	Disminución de la hemoglobina y disminución del hematocrito	Muy rara	-	-
	Prolongación de QT en el electrocardiograma.	-	No conocida	-
	Aumento de la glucemia	-	No conocida	-
	Aumento del ácido úrico en sangre	-	No conocida	-
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Caídas	Poco frecuente*	-	-

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

Se han notificado casos de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) con otros IECA. Se puede considerar que SIADH es una complicación posible pero muy rara asociada al tratamiento con IECA, incluido perindopril.

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.

SOBREDOSIS

En caso de sobredosis accidental o voluntaria consultar a su médico o al centro de asistencia toxicológica: Hospital Posadas, tel. 0800-333-0160 / (011) 4658-7777; Hospital Gutiérrez, tel. 0800-444-8694 / (011) 4962-6666/2247; Hospital Pedro de Elizalde, tel. (011) 4300-2115 / (011) 4362-6063 urgentemente e informar el estado del paciente.

No se han notificado casos de sobredosis con Triplixam en seres 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, vértigos, tendencia al sueño, confusión mental y oliguria, la cual puede progresar a anuria (por hipovolemia). Se pueden producir trastornos hidroelectrolíticos (hiponatremia, hipopotasemia).

Tratamiento

Las primeras medidas a adoptar 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 supino, con la cabeza baja y, si es preciso, mediante una perfusión intravenosa de solución salina isotónica o mediante cualquier otro medio de expansión de la volemia.

El perindoprilato, la forma activa de perindopril, es dializable (ver Farmacocinética).

Para amlodipina

La experiencia con sobredosis intencionada en seres humanos es limitada.

Síntomas

Los datos conocidos indican que una gran sobredosis puede provocar una vasodilatación periférica excesiva y posiblemente taquicardia refleja. Se ha descrito hipotensión sistémica marcada y probablemente prolongada con posibilidad incluso de shock de consecuencias mortales.

Tratamiento

La hipotensión con repercusión clínica producida por una sobredosis de amlodipina debe combatirse con medidas activas de soporte cardiovascular, incluyendo el control frecuente de la función cardiorrespiratoria, la elevación de las extremidades y la vigilancia de la volemia y de la diuresis.

La administración de vasoconstrictores puede ser útil para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre que su administración no esté contraindicada. La administración intravenosa de gluconato de calcio puede ser de ayuda para revertir los efectos del bloqueo de los canales del calcio.

El lavado gástrico resulta útil en algunas ocasiones. En voluntarios sanos, el uso de carbón activado hasta 2 horas después de la administración de 10 mg de amlodipina reduce la velocidad de absorción de amlodipina.

Como la amlodipina se une fuertemente a las proteínas, la diálisis probablemente carece de utilidad.

CONSERVACION

En su envase original a temperatura no mayor de 30°C.

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el envase.

PRESENTACIONES

Triplixam 2,5 mg/0,625 mg/5 mg: Envases conteniendo 30; 60 y 90 comprimidos recubiertos.

Triplixam 5 mg/1,25 mg/5 mg: Envases conteniendo 30; 60 y 90 comprimidos recubiertos.

Triplixam 5 mg/1,25 mg/10 mg: Envases conteniendo 30; 60 y 90 comprimidos recubiertos.

Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg: Envases conteniendo 30; 60 y 90 comprimidos recubiertos.

Triplixam 10 mg/2,5 mg/10 mg: Envases conteniendo 30; 60 y 90 comprimidos recubiertos.

Puede que solo estén comercializadas algunas concentraciones.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud
Certificado N° 57.506

Elaborado en Servier Ireland Arklow

Representante e importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. Castaños 3222 - (1406IHS) - Capital Federal.

Tel: 0800-777-SERVIER (7378437)

www.servier.com.ar

Dirección técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica

Versión: Fecha aprobación ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-40430296 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 33 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.02 16:36:56 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.02 16:36:57 -03:00

Triplixam® 2,5 mg/0,625 mg/5 mg
Triplixam® 5mg/1,25mg/5mg
Triplixam® 5 mg/1.25 mg/10mg
Triplixam® 10 mg/2.5 mg/5 mg
Triplixam® 10 mg/2.5 mg/10 mg
PERINDOPRIL- INDAPAMIDA - AMLODIPINA
Comprimidos recubiertos
Industria Irlandesa

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto contiene:

Triplixam 2,5 mg/0,625 mg/5 mg: Perindopril Arginina 2,5 mg (corresponde a 1,6975 mg de perindopril), Indapamida 0,625 mg, Amlodipina 5 mg (corresponde a 6,935 mg de besilato de amlodipina).

Triplixam 5 mg/1,25 mg/5 mg: Perindopril Arginina 5 mg (corresponde a 3,395 mg de perindopril), Indapamida 1,25 mg, Amlodipina 5 mg (corresponde a 6,935 mg de besilato de amlodipina).

Triplixam 10 mg/2,5 mg/10 mg: Perindopril Arginina 10 mg (corresponde a 6,790 mg de perindopril), Indapamida 2,5 mg, Amlodipina 10 mg (corresponde a 13,870 mg de besilato de amlodipina).

Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg: Perindopril Arginina 10 mg (corresponde a 6,790 mg de perindopril), Indapamida 2,5 mg, Amlodipina 5 mg (corresponde a 6,935 mg de besilato de amlodipina).

Triplixam 5 mg/1,25 mg/10 mg: Perindopril Arginina 5 mg (corresponde a 3,395 mg de perindopril), Indapamida 1,25 mg, Amlodipina 10 mg (corresponde a 13,870 mg de besilato de amlodipina).

Excipientes: Núcleo: Compuesto de almidón y carbonato cálcico, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, almidón pregelatinizado. Recubrimiento: Glicerol, hipromelosa, macrogol 6000, estearato de magnesio, dióxido de titanio (E 171).

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver Datos clínicos

Contenido del prospecto

1. Qué es TRIPLIXAM® y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar TRIPLIXAM®
3. Cómo tomar TRIPLIXAM®
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de TRIPLIXAM®
6. Información adicional

1. Qué es TRIPLIXAM® y para qué se utiliza

TRIPLIXAM es una asociación de tres principios activos: perindopril, indapamida y amlodipina. Es un medicamento antihipertensivo utilizado en el tratamiento de la hipertensión arterial.

Los pacientes que ya toman la asociación perindopril/indapamida y amlodipina en comprimidos separados pueden sustituirlos por un comprimido de TRIPLIXAM, que contiene los tres principios activos.

Cada uno de los principios activos reduce la presión sanguínea, y juntos actúan para controlar su presión sanguínea:

- Perindopril pertenece al grupo de medicamentos denominados inhibidores de la enzima de conversión (IEC). Actúa dilatando los vasos sanguíneos, facilitando de esta manera el trabajo del corazón a la hora de expulsar la sangre a través de los vasos.
- La indapamida es un diurético (que pertenece al grupo de medicamentos denominados derivados sulfamídicos con un núcleo indol). Los diuréticos aumentan la cantidad de orina producida por los riñones. No obstante, la indapamida es diferente del resto de diuréticos, porque sólo causa un ligero aumento de la cantidad de orina producida.
- Amlodipina es un antagonista del calcio (que pertenece al grupo de medicamentos llamados dihidropiridinas). Actúa relajando los vasos sanguíneos, facilitando de esta manera el paso de la sangre por los vasos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar TRIPLIXAM®

No tome TRIPLIXAM®

- si es alérgico al perindopril, a la indapamida, a la amlodipina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (Ver Composición),
- si ya ha tenido síntomas tales como silbidos respiratorios, inflamación de la cara o la lengua, picores intensos o erupciones cutáneas graves durante un tratamiento previo con IEC o si usted o un miembro de su familia ya han tenido estos síntomas, independientemente de las circunstancias (afección llamada angioedema),
- si está bajo diálisis,
- si tiene problemas moderados de riñón (para dosis de Triplixam que contienen 10mg/2,5mg/5mg y 10mg/2,5mg/10mg),
- si padece una enfermedad grave del hígado o sufre un trastorno denominado encefalopatía hepática (enfermedad del cerebro causada por un trastorno hepático),
- si su médico considera que sufre una insuficiencia cardíaca descompensada no tratada (retención de agua severa, dificultades respiratorias),
- si toma medicamentos antiarrítmicos que causan trastornos del ritmo que puedan afectar al pronóstico vital (*torsades de pointes*),
- si padece un estrechamiento de la válvula aórtica (estenosis aórtica) o un choque cardíogeno (cuando el corazón es incapaz de suministrar suficiente sangre al organismo),
- si padece insuficiencia cardíaca después de haber tenido un ataque al corazón,
- si tiene hipotensión grave (presión arterial muy baja),
- si tiene bajas concentraciones sanguíneas de potasio,
- si tiene problemas graves de riñón que hacen que el suministro de la sangre a los riñones se vea reducido (estenosis de la arteria renal),
- si está recibiendo diálisis o algún otro tipo de filtración de la sangre. Dependiendo de la máquina utilizada, puede que Triplixam no sea adecuado para usted.
- si está embarazada de más de 3 meses (también es preferible evitar tomar TRIPLIXAM al principio del embarazo – ver Embarazo),
- si está en periodo de lactancia.
- si tiene diabetes o función renal reducida y está siendo tratado con medicamentos antihipertensivos que contienen aliskiren.
- Está siendo tratado con sacubitril/valsartán, un medicamento para la insuficiencia cardíaca (Ver "Advertencias y precauciones" y "Uso de Triplixam con otros medicamentos").

Advertencias y precauciones

Si se encuentra en uno de los siguientes casos, informe a su médico antes de tomar TRIPLIXAM:

- si padece miocardiopatía hipertrófica (enfermedad del músculo cardíaco) o estenosis de la arteria renal (estrechamiento de la arteria que lleva la sangre al riñón),
- si padece insuficiencia cardíaca o cualquier otro problema cardíaco,
- si padece una elevación grave de la presión arterial (crisis hipertensiva),
- si padece una enfermedad del hígado,
- si padece una enfermedad del colágeno (enfermedad de la piel), como un lupus eritematoso diseminado o una esclerodermia,

- si padece aterosclerosis (endurecimiento de las arterias),
- si debe someterse a un examen de la glándula paratiroidea,
- si tiene gota,
- si tiene diabetes,
- si sigue una dieta pobre en sodio o si utiliza un sustituto de la sal que contenga potasio (un buen equilibrio de potasio en la sangre es indispensable),
- si toma litio o un diurético ahorrador de potasio (espironolactona, triamtereno), ya que su uso con TRIPLIXAM debe ser evitado (ver " Toma de TRIPLIXAM ® con otros medicamentos").
- si es un paciente de edad avanzada y la dosis de su tratamiento debe ser aumentada,
- si presenta reacciones de fotosensibilidad,
- los pacientes de raza negra pueden tener mayor incidencia de angioedema (inflamación de la cara, labios, boca, lengua o garganta que pueden causar dificultad al tragar o respirar) y menos eficacia hipotensora,
- si es un paciente dializado por hemodiálisis con membranas de alto flujo,
- si padece problemas de riñón, o si está recibiendo diálisis
- si tiene aumentados anormalmente los niveles una hormona llamada aldosterona en su sangre (aldosteronismo primario),
- si tiene demasiado ácido en la sangre que puede ocasionar un aumento de la frecuencia respiratoria,
- si padece insuficiencia cerebrovascular (presión arterial baja en el cerebro),
- si tiene inflamación de la cara, labios, boca, lengua o garganta que pueden causar dificultad al tragar o respirar (angioedema), que pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento, interrumpa el tratamiento inmediatamente y contacte directamente con su médico.
- Si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos, ya que el riesgo de angioedema es mayor:
 - o Racecadotril (utilizado para tratar la diarrea)
 - o sirolimus, everolimus, temsirolimus y otros medicamentos pertenecientes a la clase de los llamados inhibidores de mTor (usados para evitar el rechazo de órganos trasplantados),
 - o sacubitril (disponible como asociación a dosis fijas con valsartán), utilizado para tratar la insuficiencia cardiaca a largo plazo,
-
- si toma cualquiera de los siguientes medicamentos usados para tratar la hipertensión:
 - o un "antagonista del receptor de la angiotensina II" (ARA) (también conocidos como sartanes – por ejemplo valsartán, telmisartán, irbesartán) en particular si padece de problemas de riñón debido a la diabetes.
 - o aliskiren.
- Su médico pudiera verificar a intervalos regulares el funcionamiento de sus riñones, su presión arterial y el nivel de electrolitos (p.ej. potasio) en la sangre.
- Ver también la información en la sección "No tome Triplixam".

Su médico puede prescribirle análisis de sangre para comprobar si tiene concentraciones bajas de sodio o potasio, o concentraciones altas de calcio.

Debe informar a su médico si sospecha que está embarazada (o podría estarlo). No se recomienda el uso de TRIPLIXAM al inicio del embarazo y no debe ser tomado si está embarazada de más de 3 meses, ya que podría causar daños graves a su bebé si se utiliza a partir de ese estado de embarazo (ver "Embarazo y lactancia").

También debe informar a su médico que toma TRIPLIXAM si:

- debe someterse a una anestesia y/o intervención quirúrgica,
- ha padecido recientemente diarrea o vómitos, o si está deshidratado,
- debe someterse a una diálisis o una aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (que consiste en eliminar el colesterol de la sangre con una máquina),
- debe recibir un tratamiento de desensibilización para reducir los efectos de una alergia a las picaduras de abejas o avispa,

- va a ser sometido a un examen médico que requiere la inyección de un agente de contraste yodado (una sustancia que hace que órganos como el riñón o el estómago sean visibles a los rayos X).

Niños y adolescentes

TRIPLIXAM no debe ser administrado a niños o adolescentes.

Toma de TRIPLIXAM® con otros medicamentos

Comuníquese a su médico que está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

No tome aliskiren (medicamento utilizado para el tratamiento de la hipertensión) si tiene diabetes o problemas de riñón.

Debe evitar tomar TRIPLIXAM con:

- litio (utilizado para tratar algunos trastornos mentales como la manía, el trastorno maníaco-depresivo y la depresión recidivante),
- fármacos ahorradores de potasio (espironolactona, triamtereno), los suplementos de potasio o los sustitutos de sal que contienen potasio., otros medicamentos que pueden aumentar el potasio en su cuerpo (como la heparina y el cotrimoxazol también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol),
-
- el dantroleno (en perfusión), también utilizado para tratar la hipertermia maligna durante la anestesia (los síntomas incluyen una temperatura muy alta y rigidez muscular).
- estramustina (utilizado en el tratamiento del cáncer),
- medicamentos que se utilizan habitualmente para tratar la diarrea (racecadotril) o para evitar el rechazo de órganos trasplantados (sirolimus, everolimus, temsirolimus y otros medicamentos pertenecientes a la clase de los llamados inhibidores de mTor). Ver sección "Advertencias y precauciones",
- sacubitril/valsartán (utilizado para tratar la insuficiencia cardiaca a largo plazo). Ver las secciones "No tome Triplixam" y "Advertencias y precauciones",
-
- otros fármacos utilizados para el tratamiento de la hipertensión: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina

El tratamiento con TRIPLIXAM puede verse afectado por otros medicamentos. Su médico pudiera tener que cambiar su dosis y/o tomar precauciones. Asegúrese de informar a su médico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos, ya que puede precisar una precaución especial:

- otros medicamentos para el tratamiento de la presión arterial alta, incluyendo antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA), aliskiren (ver también la información en la sección "No tome Triplixam" y "Advertencias y precauciones"), o diuréticos (medicamentos que aumentan la cantidad de orina producida por los riñones),
- fármacos ahorradores de potasio utilizados en el tratamiento de insuficiencia cardiaca: eplerenona y espironolactona a dosis entre 12,5 mg y 50 mg al día,
- medicamentos anestésicos,
- agente de contraste yodado
- bepridil (utilizado para el tratamiento de angina de pecho),
- moxifloxacina, esparfloxacina (antibióticos utilizados para tratar infecciones),
- metadona (utilizado para el tratamiento de la adicción),
- dofetilida, ibutilida, bretilium, cisaprida, difemanilo, procainamida, quinidina, hidroquinidina, disopiramida, amiodarona, sotalol (para el tratamiento de trastornos del ritmo cardíaco),
- verapamilo, diltiazem (medicamentos para el corazón),
- digoxina y otros glucósidos cardiotónicos (para el tratamiento de los trastornos cardíacos),

- rifampicina, eritromicina, claritromicina (antibióticos para infecciones causadas por bacterias),,
- itraconazol, ketoconazol, anfotericina B por inyección (para tratar las enfermedades causadas por hongos),
- alopurinol (para el tratamiento de la gota),
- mizolastina, terfenadina o astemizol (antihistamínicos para la rinitis alérgica primaveral o alergias),
- corticoesteroides utilizados en distintos tratamientos, incluyendo asma grave y artritis reumatoide, y antiinflamatorios no esteroideos (ej. ibuprofeno) o altas dosis de ácido acetilsalicílico (ej.: aspirina),
- inmunosupresores (medicamentos para controlar la respuesta inmune del cuerpo) para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes o tras un trasplante quirúrgico (ej.: ciclosporina),
- tetracosactida (para tratar la enfermedad de Crohn),
- las sales de oro, en particular por vía intravenosa (utilizadas para tratar los síntomas de una artritis reumatoide),
- halofantrina (antiparasitario utilizado para el tratamiento de algunos tipos de malaria),
- baclofeno, para el tratamiento de la rigidez muscular que sucede en enfermedades tales como la esclerosis múltiple,
- medicamentos para tratar la diabetes como la insulina o la metformina,
- calcio, incluyendo suplementos de calcio,
- laxantes estimulantes (ej.: senna),
- medicamentos para el tratamiento del cáncer,
- vincamina (utilizada para tratar los trastornos cognitivos sintomáticos en ancianos, incluida la pérdida de memoria),
- medicamentos para tratar trastornos mentales como la depresión, la ansiedad, la esquizofrenia, etc. (ej.: antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, antidepresivos imipramínicos, neurolépticos),
- pentamidina (utilizada para el tratamiento de ciertos tipos de neumonía),
- ritonavir, indinavir, nelfinavir (llamados inhibidores de proteasas, utilizados para tratar el VIH),
- hypericum perforatum (Hierba de San Juan).
- trimetoprima (para el tratamiento de infecciones),
- medicamentos utilizados para el tratamiento de la tensión arterial baja, shock o asma (ej. efedrina, noradrenalina o adrenalina),
- nitroglicerina y otros nitratos, u otros vasodilatadores, que pueden reducir todavía más la presión arterial.

Toma de TRIPLIXAM® con alimentos y bebidas

Se aconseja tomar TRIPLIXAM antes de las comidas.

Se aconseja a las personas que toman TRIPLIXAM no consumir pomelo o jugo de pomelo. En efecto, el pomelo y el jugo de pomelo pueden provocar un aumento de los niveles sanguíneos del principio activo amlodipina, lo que puede causar un aumento imprevisible del efecto hipotensor de TRIPLIXAM.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

Debe informar a su médico si sospecha que está embarazada (o podría estarlo).

Su médico le recomendará normalmente dejar de tomar TRIPLIXAM antes de quedar embarazada o en el momento en que sepa que está embarazada. Le recomendará tomar otro medicamento en vez de TRIPLIXAM. No se recomienda el uso de TRIPLIXAM al inicio del embarazo y no debe ser tomado si está embarazada de más de 3 meses, ya que podría causar daños graves a su bebé a partir del tercer mes de embarazo.

Lactancia

Informe a su médico si se encuentra en periodo de lactancia o a punto de iniciarlo. No se recomienda TRIPLIXAM en mujeres en periodo de lactancia, y su médico puede escoger otro

tratamiento si usted desea dar el pecho, especialmente si su bebé es recién nacido o prematuro.

Conducción y uso de máquinas

TRIPLIXAM puede afectar a su capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas. Si la toma de los comprimidos le causa náuseas, mareos, fatiga o dolores de cabeza, no conduzca vehículos ni utilice máquinas y póngase en contacto con su médico inmediatamente.

TRIPLIXAM® contiene sodio.

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

3. Cómo tomar TRIPLIXAM®

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte nuevamente a su médico.

Trague el comprimido con un vaso de agua, de preferencia por la mañana antes del desayuno. Su médico decidirá la dosis apropiada para usted. La dosis habitual es de un comprimido al día.

Si toma más TRIPLIXAM® del que debiera

Si ha tomado demasiados comprimidos, su presión arterial puede bajar hasta alcanzar un nivel peligroso. Puede que sienta mareos, vértigo, se desmaye o se sienta débil, algunas veces puede sentir náuseas, vómitos, calambres, mareo, tendencia al sueño, confusión mental, oliguria (menor frecuencia de micción de lo normal), anuria (producción nula de orina o de micción).. Cuando la presión arterial está demasiado baja, puede aparecer un choque. La piel puede volverse fría y húmeda y puede perder el conocimiento. Si ha tomado demasiados comprimidos de TRIPLIXAM, acuda al servicio de urgencias de su hospital más cercano.

Si olvidó tomar TRIPLIXAM®

Es importante tomar el medicamento cada día ya que un tratamiento regular es más eficaz. No obstante, si ha olvidado tomar una dosis de TRIPLIXAM, retome simplemente su tratamiento como de costumbre. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con TRIPLIXAM®

Como el tratamiento para la tensión arterial elevada normalmente es de por vida, debe hablar con su médico antes de dejar de tomar este medicamento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, TRIPLIXAM® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Deje de tomar este medicamento y consulte a un médico inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes efectos secundarios:

- silbidos respiratorios repentinos, dolor torácico, falta de aire o dificultad respiratoria,
- inflamación de los párpados, de la cara o de los labios,
- inflamación de la boca, de la lengua y de la garganta, que provocan una gran dificultad para respirar,
- reacciones cutáneas graves, como erupciones cutáneas intensas, urticaria, enrojecimiento de la piel de todo el cuerpo, picor intenso, ampollas, descamación e inflamación de la piel, inflamación de las membranas mucosas (síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica) u otras reacciones alérgicas,
- mareos o desmayos severos,
- ataque cardíaco, latidos del corazón irregulares, que pueden afectar al pronóstico vital,
- inflamación del páncreas que puede provocar dolores abdominales y dorsales intensos acompañados de una sensación de gran malestar.

En orden decreciente de frecuencia, los efectos secundarios pueden incluir:

- Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
Edema (retención de líquidos).

- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):
Dolores de cabeza, mareos, palpitaciones (es consciente de los latidos de su corazón), rubefacción, vértigo, sensación de picor y hormigueo, trastornos visuales, la visión doble, acúfenos (sensación de ruido en los oídos), mareos debido a una disminución de la presión arterial, tos, dificultad para respirar, trastornos gastrointestinales (náusea, anorexia, vómitos, dolores abdominales, trastornos del gusto, sequedad de boca, dispepsia o digestión difícil, diarrea, estreñimiento, cambios en el hábito intestinal), reacciones alérgicas (tales como erupciones cutáneas, prurito), espasmos musculares, sensación de fatiga, debilidad, somnolencia, inflamación de los tobillos.

- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):
Trastornos del estado de ánimo, ansiedad, depresión, trastornos del sueño, temblores, desmayos, pérdida de la sensación de dolor, latido cardíaco irregular o rápido, rinitis (congestión nasal o goteo), broncoespasmo (sensación de opresión en el pecho, respiración corta y ruidosa), , pérdida del cabello, angioedema (síntomas tales como silbido respiratorio, inflamación de la cara o de la lengua), púrpura (puntos rojos en la piel), manchas rojas en la piel, decoloración de la piel, prurito, transpiración, dolores torácicos, dolores articulares o musculares, dolores de espalda, dolor, sensación de malestar, problemas renales, dificultad para orinar, aumento de la necesidad de orinar por la noche, aumento de la frecuencia urinaria, impotencia, incomodidad o aumento de las mamas en los hombres, aumento o pérdida de peso, aumento de un tipo de células blancas sanguíneas, niveles altos de potasio en sangre, hipoglucemia malestar o desarrollo de mamas en el hombre, aumento o pérdida de peso, niveles bajos de sodio en sangre, , vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos), reacciones de fotosensibilidad (cambio en el aspecto de la piel) tras la exposición solar o a la radiación UVA artificial, formación de ampollas en la piel, hinchazón de las manos o pies, elevación de la urea sanguínea, y elevación de la creatinina en sangre, caída, boca seca.

- Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$):
Estados de confusión, modificación de los parámetros biológicos: elevación de los niveles de enzimas hepáticas, niveles elevados de bilirrubina sérica, calcio y empeoramiento de la psoriasis.

- Muy raros ($< 1/10.000$):
Disminución del número de glóbulos blancos, disminución del número de plaquetas (que causa moretones o sangrados de nariz), anemia (disminución del número de glóbulos rojos), angina de pecho, ataque del corazón y accidente vascular cerebral), neumonía eosinofílica (una forma rara de neumonía), inflamación de las encías, inflamación de los párpados, de la cara o de los labios, inflamación de la lengua y de la garganta, que provoca una gran dificultad para respirar, reacciones cutáneas graves, como erupciones cutáneas intensas, urticaria, enrojecimiento de la piel de todo el cuerpo, prurito intenso, ampollas, descamación e inflamación de la piel, inflamación de las membranas mucosas (síndrome de Stevens Johnson), eritema multiforme (erupción cutánea que comienza a menudo por manchas rojas y prurito en la cara, los brazos o las piernas), inflamación del páncreas que puede provocar dolores abdominales y dorsales intensos acompañados de una sensación de gran malestar, trastornos de la función hepática, inflamación del hígado (hepatitis), piel amarillenta (ictericia), distensión abdominal (gastritis), reacciones de fotosensibilidad (modificación del aspecto de la piel) tras exposición al sol o a los rayos UVA artificiales, trastornos nerviosos que pueden provocar debilidad, hormigueo o sensación de entumecimiento, aumento de la tensión de los músculos, vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos), hiperglucemia (nivel muy alto de azúcar en la sangre), aumento de los niveles de calcio en sangre, ictus provocado posiblemente por una disminución excesiva de la presión arterial

- Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

encefalopatía hepática (enfermedad del cerebro causada por un trastorno del hígado trazado anormal del ECG cardiaco, niveles bajos de potasio en sangre, si padece de lupus eritematoso generalizado (enfermedad del colágeno), éste podría agravarse.
Visión corta (miopía), visión borrosa.
Temblor, rigidez postural, rigidez en la cara similar a una máscara, movimientos lentos y desequilibrio en la marcha con arrastre de los pies.
Cambio de color, entumecimiento y dolor en dedos de manos o pies (fenómeno de Raynaud).

Pueden aparecer modificaciones de sus parámetros biológicos (análisis de sangre). Su médico puede prescribirle análisis de sangre para controlar su estado.

Orina concentrada (de color oscuro), sensación de enfermedad, tener calambres musculares, confusión y convulsiones que se pueden deber a una secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Si tiene estos síntomas, contacte con su médico lo antes posible.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos, usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de TRIPLIXAM®

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

En su envase original, bien cerrado, protegido de la humedad. Conservar a una temperatura no mayor de 30°C.

6. Información adicional

Aspecto del producto y contenido del envase

TRIPLIXAM 2,5/0,625/5 mg se presenta en forma de un comprimido recubierto con película, blanco, de forma alargada, con la inscripción *☞ en una cara y (logo 1) en la otra.
TRIPLIXAM 5/1,25/5 mg se presenta en forma de un comprimido recubierto con película, blanco, de forma alargada, con la inscripción *☞ en una cara y (logo2) en la otra.
TRIPLIXAM 10/2,5/10 mg se presenta en forma de un comprimido recubierto con película, blanco, de forma alargada, con la inscripción *☞ en una cara y (logo 5) en la otra.
TRIPLIXAM 10/2,5/5 mg se presenta en forma de un comprimido recubierto con película, blanco, de forma alargada, con la inscripción *☞ en una cara y (logo 4) en la otra.
TRIPLIXAM 5/1,25/10 mg se presenta en forma de un comprimido recubierto con película, blanco, de forma alargada, con la inscripción *☞ en una cara y (logo 3) en la otra.

Puede que solo estén comercializadas algunas concentraciones.

PRESENTACIONES

Triplixam: Envases conteniendo 30; 60 y 90 comprimidos recubiertos.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud
Certificado N° 57.506
Elaborado en Servier Ireland Arklow - Industria Irlandesa
Representante e importador:
SERVIER ARGENTINA S.A.
Av. Castaños 3222 - (1406IHS) - Capital Federal.
Tel: 0800-777-SERVIER (7378437)
www.servier.com.ar
Dirección técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.

Versión: Fecha aprobación ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-40430296 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.02 16:36:18 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.02 16:36:18 -03:00