FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Coversyl 4 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Perindopril terbutilamina.
Un comprimido contiene 3,338 mg de perindopril que se corresponden con 4 mg de perindopril terbutilamina.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.
Comprimido, de color verde claro, con forma oblonga, grabado con en una cara y ranura a ambos lados. El comprimido puede dividirse en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión

Tratamiento de la hipertensión

Insuficiencia cardiaca

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca sintomática

Enfermedad coronaria estable

Reducción del riesgo de eventos cardíacos en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y/o revascularización.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis se ajustará según las características individuales de cada paciente (ver sección 4.4) y la respuesta de la presión arterial.

Hipertensión

Coversyl se puede utilizar en monoterapia o combinado con otros grupos de antihipertensivos (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

La posología inicial recomendada es de 4 mg, una vez al día, por la mañana.

Los pacientes con una activación intensa del sistema de renina-angiotensina-aldosterona (en particular, con hipertensión renovascular, depleción de sal o de volumen, descompensación cardiaca o hipertensión grave)

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

pueden experimentar una caída exagerada de la presión arterial con la primera dosis. Se recomienda administrar una dosis inicial de 2 mg a estos pacientes y comenzar el tratamiento bajo la supervisión del facultativo.

La dosis se puede incrementar hasta 8 mg, una vez al día, al cabo de un mes de tratamiento.
Tras iniciar el tratamiento con Coversyl puede aparecer hipotensión sintomática, sobre todo si el paciente recibe tratamiento concomitante con diuréticos. Por eso, se recomienda cautela, pues estos pacientes pueden presentar una pérdida de volumen o de sal.

En la medida de lo posible, el diurético se suspenderá de 2 a 3 días antes de iniciar el tratamiento con Coversyl (ver sección 4.4).

En pacientes hipertensos en los que no se puede discontinuar el diurético, el tratamiento con Coversyl se iniciará con una dosis de 2 mg. Hay que vigilar la función renal y el potasio sérico. La posología posterior de Coversyl se ajustará de acuerdo con la respuesta de la presión arterial. En caso necesario, se reanudará el tratamiento diurético.

El tratamiento de los pacientes ancianos debe iniciarse con una dosis de 2 mg, que se puede aumentar progresivamente hasta 4 mg al cabo de un mes y luego hasta 8 mg, si procede, dependiendo de la función renal (ver tabla más adelante).

Insuficiencia cardiaca sintomática

Se recomienda iniciar el tratamiento con Coversyl, generalmente asociado a un diurético no ahorrador de potasio, y/o a la digoxina, y/o a un betabloqueante, a una dosis inicial de 2 mg por la mañana bajo la estrecha supervisión del médico. Esta dosis puede aumentarse después de 2 semanas hasta 4 mg, una vez al día, si el enfermo lo tolera. El ajuste posológico se basará en la respuesta clínica de cada paciente.

El tratamiento se iniciará con una vigilancia especial (ver sección 4.4) en los pacientes con insuficiencia cardiaca grave y en otros pacientes considerados de alto riesgo (pacientes con insuficiencia renal y tendencia a los trastornos electrolíticos, pacientes en tratamiento simultáneo con diuréticos y/o con vasodilatadores).

Antes de comenzar el tratamiento con Coversyl deben corregirse, en la medida de lo posible, las alteraciones de los pacientes con alto riesgo de hipotensión sintomática, es decir, aquellos con depleción salina, con o sin hiponatremia; con hipovolemia, o tratados con diuréticos de forma persistente. Conviene vigilar de cerca la presión arterial, la función renal y el potasio sérico, tanto antes como durante el tratamiento con Coversyl (ver sección 4.4).

Enfermedad coronaria estable

El tratamiento con Coversyl debe iniciarse a una dosis de 4 mg una vez al día durante dos semanas, después se incrementará a 8 mg una vez al día, dependiendo de la función renal y siempre que la dosis de 4 mg sea bien tolerada.

Los pacientes ancianos deben recibir 2 mg una vez al día durante una semana, después 4 mg una vez al día durante la semana siguiente, antes de incrementar la dosis hasta 8 mg una vez al día dependiendo de la función renal (ver tabla 1 “Ajuste posológico en la insuficiencia renal”). La dosis se incrementará sólo si la dosis previa más baja se tolera bien.

Población especial:

Pacientes con insuficiencia renal

La posología de los pacientes con insuficiencia renal se basará en el aclaramiento de creatinina, según se expone en la tabla 1 siguiente:

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tabla 1: Ajuste posológico en la insuficiencia renal

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis recomendada
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg al día
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg al día
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg en días alternos
Pacientes hemodializados *	
$Cl_{CR} < 15$	2 mg en el día de la diálisis

* El aclaramiento del perindoprilato durante la diálisis es de 70 ml/min. Los pacientes hemodializados deben tomar la dosis después de la diálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática no requieren ningún ajuste posológico (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de perindopril en niños y adolescentes menores de 18 años no ha sido establecida. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1, sin embargo no se puede hacerse una recomendación posológica. Por tanto, no se recomienda su uso en niños y adolescentes.

Forma de administración

Vía oral.

Se recomienda tomar Coversyl una vez al día, por la mañana, antes del desayuno.

Posología

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a cualquier otro IECA;
- Antecedentes de angioedema, asociados con el tratamiento previo con inhibidores de la ECA (ver sección 4);
- Angioedema hereditario o idiopático;
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6);
- Uso concomitante de Coversyl con medicamentos con aliskirén en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73m²) (ver secciones 4.5 y 5.1);
- Uso concomitante de Coversyl con el tratamiento de sacubitril/valsartan. Coversyl no se debe iniciar antes de 36 horas después de la última dosis de sacubitril/valsartan (ver secciones 4.4 y 4.5);
- Tratamientos extracorpóreos que implican el contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente (ver sección 4.5);

Estenosis bilateral significativa de las arterias renales o estenosis de la arteria del único riñón funcional (ver sección 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Enfermedad coronaria estable

Si durante el primer mes de tratamiento con perindopril aparece un episodio de angina de pecho inestable (grave o no), se procederá a una cuidadosa valoración del beneficio/riesgo antes de continuar con el tratamiento.

Hipotensión

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los IECA pueden inducir una caída de la presión arterial. Los pacientes con hipertensión no complicada rara vez sufren hipotensión sintomática; ésta afecta principalmente a los pacientes con disminución de la volemia debida, por ejemplo, al tratamiento diurético, la restricción de sal en la dieta, la diálisis, la diarrea o los vómitos o bien con una hipertensión grave dependiente de renina (ver secciones 4.5 y 4.8). Se ha observado hipotensión sintomática en los pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática, con o sin insuficiencia renal asociada. Esta complicación se da sobre todo en los pacientes con insuficiencia cardiaca de grados más severos, como se refleja por el uso de dosis altas de los diuréticos del asa, la hiponatremia o la insuficiencia renal funcional. El inicio del tratamiento y el ajuste posológico se deben monitorizar estrechamente en pacientes con más riesgo de hipotensión sintomática (ver secciones 4.2 y 4.8). Estas mismas consideraciones rigen para los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, para quienes el descenso excesivo de la presión arterial podría ocasionar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si aparece una hipotensión, hay que colocar al paciente en decúbito supino y, si procede, administrar una infusión intravenosa de una solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%). La respuesta hipotensora pasajera no contraindica la administración de nuevas dosis, que normalmente suelen aplicarse sin problemas, una vez que ha aumentado la presión arterial tras la expansión del volumen.

Coversyl puede inducir un descenso adicional de la presión arterial en algunos pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva que tienen una presión arterial normal o baja. Este es un efecto previsible y no suele motivar la retirada del tratamiento. Si la hipotensión se torna sintomática, puede ser necesario reducir la dosis o suspender Coversyl.

Estenosis aórtica y mitral / miocardiopatía hipertrófica

Como ocurre con otros IECA, Coversyl debe administrarse con precaución a los pacientes con estenosis de la válvula mitral y obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo, por ejemplo, estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica.

Insuficiencia renal

En caso de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min) hay que ajustar la dosis inicial de perindopril según el aclaramiento de creatinina del paciente (ver sección 4.2) y, luego, en función de la respuesta del paciente al tratamiento. La monitorización rutinaria de los niveles de potasio y de la creatinina forman parte de la práctica médica habitual en estos casos (ver sección 4.8).

La hipotensión que sigue al comienzo del tratamiento con IECA de los pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática puede alterar más la función renal. En esta situación se han descrito casos de fallo renal agudo, normalmente reversible.

Se han comunicado elevaciones de la urea en sangre y de la creatinina en suero normalmente reversibles al retirar el tratamiento en algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria renal de un riñón, tratados con IECA. Esto sucede, sobre todo, en pacientes con insuficiencia renal. Si hay hipertensión renovascular, el riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal aumenta. El tratamiento de estos pacientes debe iniciarse con una estrecha supervisión médica con dosis bajas y con un ajuste cuidadoso de dosis. Como el tratamiento con diuréticos puede agravar las circunstancias anteriores, debería retirarse y monitorizar la función renal durante las primeras semanas del tratamiento con Coversyl.

Algunos pacientes hipertensos aparentemente sin enfermedad renal vascular preexistente han desarrollado elevaciones de la urea en sangre y de la creatinina en suero, generalmente leves y pasajeras, sobre todo cuando se ha administrado Coversyl junto con un diurético. Este hecho es más probable que se produzca en pacientes con insuficiencia renal pre-existente. Puede ser necesario reducir la dosis y/o suspender el diurético y/o Coversyl.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Pacientes en hemodiálisis

Se han descrito reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo y tratados al mismo tiempo con un IECA. En estos casos hay que considerar el uso de una membrana de diálisis diferente o de un agente antihipertensivo perteneciente a un grupo terapéutico diferente.

Trasplante de riñón

No se dispone de experiencia con respecto a la administración de Coversyl a los pacientes con un trasplante renal reciente.

Hipertensión renovascular:

Existe un aumento de riesgo de hipotensión e insuficiencia renal cuando los pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria del único riñón funcional se tratan con inhibidores de la ECA (ver sección 4.3). El tratamiento con diuréticos puede ser un factor que contribuye. La pérdida de la función renal puede suceder con solo cambios mínimos en la creatinina sérica incluso en pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal.

Hipersensibilidad y angioedema

Se han notificado muy raramente angioedema de la cara, extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con IECA, incluido Coversyl (ver sección 4.8). El angioedema puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento**.** En estas circunstancias, hay que retirar de inmediato Coversyl e iniciar la vigilancia pertinente, que se mantendrá hasta la remisión completa de los síntomas. En estos casos cuando la hinchazón se limite a la cara y a los labios, la reacción suele remitir sin tratamiento, aunque los antihistamínicos alivian los síntomas.

El angioedema asociado con edema de laringe puede resultar mortal. Cuando se afectan la lengua, la glotis o la laringe, y cabe el riesgo de obstrucción respiratoria, se aplicará enseguida un tratamiento urgente, que puede consistir en la administración de adrenalina y/o el mantenimiento de la permeabilidad de la vía respiratoria. El paciente debe estar bajo una estrecha vigilancia médica hasta que los síntomas hayan remitido de forma completa y permanente.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con el tratamiento con IECA pueden presentar un mayor riesgo de angioedema durante el tratamiento con un IECA (ver sección 4.3).

Se ha notificado muy raramente angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Estos pacientes presentaban dolor abdominal (con o sin nauseas o vómitos); en algunos casos no se produjo angioedema facial previo y los niveles de la esterasa C-1 eran normales. El angioedema fue diagnosticado por procedimientos que incluyen scanner abdominal, o ultrasonidos o cirugía y los síntomas se resolvieron después de discontinuar el inhibidor de la ECA. Debe incluirse angioedema intestinal en el diagnóstico diferencial de los pacientes que reciben inhibidores de la ECA y que presentan dolor abdominal.

La combinación de perindopril con sacubitril/valsartan está contraindicada debido al aumento de riesgo de angioedema (ver sección 4.3). El tratamiento con sacubitril/valsartan no se debe iniciar hasta 36 horas después de tomar la última dosis del tratamiento con perindopril. Si se interrumpe el tratamiento con sacubitril/valsartan, el tratamiento con perindopril no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitril/valsartan (ver secciones 4.3 y 4.5). El uso concomitante de inhibidores de la ECA con inhibidores de la endopeptidasa neutra (EPN) (ej. racecadotril), inhibidores de mTOR (ej. sirolimus, everolimus, temsirolimus) y gliptinas (ej. linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) puede aumentar el riesgo de angioedema (ej. hinchazón de las vías respiratorias o lengua, con o sin insuficiencia respiratoria) (ver sección 4.5). Se deben tomar precauciones cuando se empieza el tratamiento de racecadotril, inhibidores de mTOR (ej. sirolimus, everolimus, temsirolimus) y gliptinas (ej. linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) en un paciente que ya esté tomando un inhibidor de la ECA.

Reacciones anafilactoides durante la aféresis de las lipoproteínas de baja densidad (LDL)

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Raramente, pacientes tratados con IECA han presentado reacciones anafilactoides con riesgo vital durante la aféresis de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano. Estas reacciones se evitaron suspendiendo de forma temporal el tratamiento con IECA antes de cada aféresis.

Reacciones anafilácticas durante la desensibilización

Algunos pacientes tratados con IECA durante el tratamiento desensibilizante (p. ej., veneno de himenópteros) han sufrido reacciones anafilactoides. En estos mismos pacientes estas reacciones se han evitado al suspender de forma temporal los IECA, pero reaparecieron tras una reexposición inadvertida.

Insuficiencia hepática

En raras ocasiones, los IECA se han asociado con un síndrome que comienza con ictericia colestásica, y progresa hacia necrosis hepática fulminante y (a veces) muerte. Se desconoce el mecanismo de este síndrome. Los pacientes que reciben IECA y desarrollan ictericia o elevaciones llamativas de las enzimas hepáticas deben suspender el IECA y ser sometidos a la vigilancia médica pertinente (ver sección 4.8).

Neutropenia/agranulocitosis/trombocitopenia/anemia

En los pacientes tratados con IECA se han notificado casos de neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia. La neutropenia raramente afecta a los pacientes con función renal normal y sin ninguna complicación. El perindopril se debe utilizar con precaución extrema en pacientes con enfermedad del colágeno vascular, en tratamiento con inmunosupresores, alopurinol o procainamida, o una combinación de estos factores, sobre todo si hay una insuficiencia renal preexistente. Algunos de estos pacientes han presentado infecciones graves que, en casos aislados, no respondieron al tratamiento antibiótico intensivo. Cuando se administre perindopril a estos pacientes se recomienda monitorizar periódicamente el recuento leucocitario y advertirles para que notifiquen cualquier signo de infección (por ej. dolor de garganta, fiebre).

Raza

Los IECA causan más angioedema en los pacientes de raza negra que de otras razas.
Como sucede con otros IECA, el perindopril podría reducir menos efectivamente la presión arterial de las personas negras que las de raza no negra, posiblemente por la mayor prevalencia de los niveles bajos de renina entre la población negra hipertensa.

Tos

Se ha descrito tos con el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Ésta se caracteriza por una tos no productiva, persistente y que desaparece al suspender el tratamiento. La tos inducida por los IECA debe ser considerada como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Cirugía/anestesia

En pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que inducen hipotensión, Coversyl puede bloquear la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensadora de renina. El tratamiento debe suspenderse un día antes de la intervención quirúrgica. Si tiene lugar una hipotensión y se atribuye a este mecanismo, se puede corregir mediante aumento de la volemia.

Hiperpotasemia

Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido perindopril, los inhibidores de la ECA pueden causar hiperpotasemia porque inhiben la liberación de aldosterona. Este efecto generalmente no es significativo en pacientes con la función renal normal. Los factores de riesgo para desarrollar hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (> 70 años), diabetes mellitus, acontecimientos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardiaca aguda, acidosis metabólica y uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (ej. 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 (ej. heparina, cotrimoxazol también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol) y especialmente antagonistas de la aldosterona o los antagonistas de los

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

receptores de angiotensina. El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio, particularmente en pacientes con insuficiencia renal, puede conducir a un aumento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, algunas veces mortales. Se deben usar con precaución los diuréticos ahorradores de potasio y los antagonistas de los receptores de angiotensina en pacientes que reciban inhibidores de la ECA y se monitorizará cuidadosamente el potasio sérico y la función renal. Si se considera necesario el uso concomitante de perindopril y de alguno de los fármacos antes mencionados, deberán utilizarse con precaución y con una monitorización frecuente del potasio sérico (ver sección 4.5).

Pacientes diabéticos

Durante el primer mes de tratamiento con un IECA hay que vigilar de cerca el control glucémico de los pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina (ver sección 4.5).

Litio

No se recomienda, por lo general, la asociación de litio y perindopril (ver sección 4.5).

Fármacos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal con potasio

En general, no se aconseja la combinación de perindopril con fármacos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contengan potasio (ver sección 4.5).

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

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

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

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

Aldosteronismo primario:

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario generalmente no responderán a los medicamentos antihipertensivos que actúan a través de la inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de este medicamento.

Embarazo

No debe iniciarse durante el embarazo el tratamiento con inhibidores de la ECA. A menos que la continuación del tratamiento con un IECA se considere indispensable, las pacientes que planeen un embarazo deben cambiar 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 inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente, y, si se considera adecuado, debe iniciarse un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa, o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina,

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitril/valsartan está contraindicado debido al aumento de riesgo de angioedema (ver las secciones 4.3 y 4.4). El tratamiento con sacubitril/valsartan 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/valsartan (ver las secciones 4.3 y 4.4).

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (ej. sirolimus, everolimus, temsirolimus) y gliptinas (ej. linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) puede aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

Medicamentos inductores de hiperpotasemia

Aunque el potasio sérico suele permanecer dentro de los límites normales, se puede producir hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con Coversyl. Algunos medicamentos o clases terapéuticas pueden aumentar la aparición de hiperpotasemia: aliskiren, sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio (ej. espironolactona, triamtereno o amilorida), inhibidores de la ECA, antagonistas de receptores de angiotensina-II, AINEs, heparinas, agentes inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus, trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol) ya que la trimetoprima es conocida por actuar como un diurético ahorrador de potasio como la amilorida. La combinación de estos fármacos aumenta el riesgo de hiperpotasemia. Por lo tanto, la combinación de Coversyl con los medicamentos mencionados anteriormente no está recomendada. Si el uso concomitante está indicado, se deberán utilizar con precaución y con una monitorización frecuente del potasio sérico.

Uso concomitante contraindicado (ver sección 4.3):

Aliskiren:

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

Tratamientos extracorpóreos:

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

Uso concomitante no recomendado (ver sección 4.4):

Aliskiren:

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

Terapia concomitante con inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina:

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se ha descrito en la bibliografía que en pacientes con enfermedad ateroesclerótica establecida, 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 doble bloqueo (p. ej. al combinar un inhibidor de la ECA con un antagonista del receptor de angiotensina II) debe limitarse a casos definidos individualmente con monitorización estrecha de la función renal, niveles de potasio y tensión arterial.

Estramustina

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

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

Hiperpotasemia (potencialmente letal), particularmente en combinación con insuficiencia renal (efectos hiperpotasémicos aditivos).

Se desaconseja la combinación de perindopril con los medicamentos citados (ver sección 4.4).No obstante, si estuviera indicado el uso concomitante, se administrarán con precaución y bajo frecuente supervisión del potasio sérico. Para el uso de espironolactona en insuficiencia cardiaca, ver debajo.

Litio

Se han notificado incrementos reversibles en las concentraciones séricas del litio así como toxicidad durante la administración conjunta de litio con los IECA. Se desaconseja el uso de perindopril con litio, pero si hubiera necesidad de administrar esta asociación, se vigilarán cuidadosamente los valores séricos del litio (ver sección 4.4).

Uso concomitante que requiere precaución especial:

Agentes antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales):

Estudios epidemiológicos sugieren que la administración concomitante de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales) pueden potenciar el efecto de disminución de la glucosa en sangre con riesgo de hipoglucemia. Este efecto parece ser más probable durante las primeras semanas del tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal.

Baclofeno:

Efecto antihipertensivo aumentado. Monitorizar la tensión arterial y ajustar la dosis antihipertensiva si fuese necesario.

Diuréticos no ahorradores de potasio:

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

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

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

Diuréticos ahorradores de potasio (eplerenona, espironolactona):

Con eplerenona o espironolactona a dosis entre 12,5 mg a 50 mg por día y con dosis bajas de inhibidores de la ECA:

En el tratamiento de insuficiencia cardiaca de clase II o IV (NYHA) con una fracción de eyección < 40%, y previamente tratada con inhibidores de la ECA y diuréticos del asa, riesgo de hiperpotasemia, potencialmente letal, especialmente en caso de incumplimiento de las recomendaciones de prescripción en esta asociación.

Antes de iniciar la asociación, comprobar la ausencia de hiperpotasemia e insuficiencia renal

Se recomienda una estrecha supervisión de la potasemia y la creatinemia en el primer mes de tratamiento una vez a la semana al principio y, después mensualmente.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluido el ácido acetilsalicílico en dosis ≥ 3 g/día

La administración de inhibidores de la ECA de forma simultánea con antiinflamatorios no esteroideos (p.ej. ácido acetil salicílico a dosis antiinflamatoria, inhibidores de la COX-2 y antiinflamatorios no esteroideos no selectivos), puede reducir el efecto antihipertensivo. El uso concomitante de inhibidores de la ECA con AINE puede producir un mayor riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo un posible fallo renal, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con una función renal deficiente preexistente. La asociación debe ser administrada con precaución, especialmente en ancianos. Los pacientes deben ser hidratados adecuadamente y debe considerarse un seguimiento de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y después de forma periódica.

Uso concomitante que requiere algún tipo de precaución:

Antihipertensivos y vasodilatadores

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

Antidepresivos tricíclicos/ Antipsicóticos / Anestésicos:

El uso concomitante de ciertos anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con los IECA puede reducir aún más la presión arterial (ver sección 4.4).

Simpaticomiméticos

Los simpaticomiméticos pueden disminuir los efectos antihipertensivos de los IECA.

Oro

Raramente se han comunicado reacciones nitritoides (los síntomas incluyen enrojecimiento facial, naúseas, vómitos e hipotensión) en pacientes tratados con oro por vía inyectable (aurotiomalato de sodio) y con tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA incluyendo perindopril.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

La evidencia epidemiológica relativa al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a 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 cambiar 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 trimestre del embarazo inducen fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3). Se recomienda una exploración ecográfica de la función renal y del cráneo si se ha producido una exposición a inhibidores de la ECA desde el segundo trimestre de embarazo. Se debe realizar una observación estrecha en relación a hipotensión en lactantes cuyas madres hayan tomado inhibidores de la ECA (ver secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

Debido a que no hay información disponible sobre el uso de Coversyl durante la lactancia, no se recomienda Coversyl y son preferibles tratamientos alternativos con medicamentos que tengan un perfil de seguridad mejor establecido durante la lactancia, especialmente durante la lactancia en recién nacidos o lactantes prematuros.

Fertilidad

No hubo ningún efecto sobre la función reproductora o fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Coversyl no tiene influencia directa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, pero en algunos pacientes pueden aparecer reacciones individuales relacionadas con una menor presión arterial, en particular al inicio del tratamiento o en combinación con otros medicamentos antihipertensivos.

Por ello la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede estar alterada.

4.8. Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad:

El perfil de seguridad de perindopril es coherente con el perfil de seguridad de los inhibidores de la ECA:

- Los acontecimientos adversos más frecuentes notificados en los ensayos clínicos y observados con perindopril son: mareos, cefalea, parestesia, vértigo, alteraciones visuales, acúfenos, hipotensión, tos, disnea, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, disgeusia, dispepsia, náuseas, vómitos, prurito, rash, calambres musculares y astenia.

b. Listado tabulado de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos y/o en el uso post-comercialización con perindopril se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Muy Frecuentes (≥1/10); Frecuentes (≥1/100, <1/10); Poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100); Raras (≥1/10.000, <1/1000); Muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Eosinofilia	Poco frecuente*
	Agranulocitosis o pancitopenia	Muy rara
	Disminución de la hemoblobina y disminución del hematocrito	Muy rara
	Leucopenia/neutropenia	Muy rara
	Anemia hemolítica en pacientes con carencia congénita de G-6PDH (ver sección 4.4)	Muy rara
	Trombocitopenia	Muy rara
Trastornos endocrinos	Secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)	Rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (ver secciones 4.4 y 4.5)	Poco frecuente*
	Hiperpotasemia, que revierte con la suspensión del tratamiento (ver sección 4.4)	Poco frecuente*
	Hiponatremia	Poco frecuente*
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Poco frecuente*
	Alteraciones del estado de ánimo	Poco frecuente
	Alteraciones del sueño	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Frecuente
	Cefalea	Frecuente
	Parestesia	Frecuente
	Vértigo	Frecuente
	Somnolencia	Poco frecuente*
	Síncope	Poco frecuente*
	Confusión	Muy rara
Trastornos oculares	Alteraciones visuales	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos	Frecuente
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Poco frecuente*
	Taquicardia	Poco frecuente*

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Angina de pecho (ver sección 4.4)	Muy rara
	Arritmia	Muy rara
	Infarto de miocardio, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en los pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4)	Muy rara
Trastornos vasculares	Hipotensión (y efectos relacionados con la hipotensión)	Frecuente
	Vasculitis	Poco frecuente*
	Rubefacción	Rara*
	Ictus posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4)	Muy rara
	Fenómeno de Raynaud	No conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Frecuente
	Disnea	Frecuente
	Broncoespasmo	Poco frecuente
	Neumonía eosinofílica	Muy rara
	Rinitis	Muy rara
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Frecuente
	Estreñimiento	Frecuente
	Diarrea	Frecuente
	Disgeusia	Frecuente
	Dispepsia	Frecuente
	Náuseas	Frecuente
	Vómitos	Frecuente
	Sequedad de boca	Poco frecuente
	Pancreatitis	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis citolítica o colestásica (ver sección 4.4)	Muy rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Frecuente
	Erupción	Frecuente
	Urticaria (ver sección 4.4)	Poco frecuente
	Angioedema de la cara, extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y/o laringe, (ver sección 4.4)	Poco frecuente

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Reacciones de fotosensibilidad	Poco frecuente*
	Penfigoide	Poco frecuente*
	Hiperhidrosis	Poco frecuente
	Empeoramiento de la psoriasis	Rara*
	Eritema multiforme	Muy rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares	Frecuente
	Artralgia	Poco frecuente*
	Mialgia	Poco frecuente*
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal	Poco frecuente
	Insuficiencia renal aguda	Rara
	Anuria/Oliguria	Rara*
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Frecuente
	Dolor torácico	Poco frecuente*
	Malestar general	Poco frecuente*
	Edema periférico	Poco frecuente*
	Pirexia	Poco frecuente*
Exploraciones complementarias	Urea elevada en sangre	Poco frecuente*
	Creatinina elevada en sangre	Poco frecuente*
	Bilirrubina elevada en sangre	Rara
	Enzimas hepáticos aumentados	Rara
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Caída	Poco frecuente*

**Frecuencia obtenida en ensayos clínicos de acontecimientos adversos detectados por notificación espontánea*

Ensayos clínicos:

Durante el periodo de aleatorización del estudio EUROPA, sólo se recogieron reacciones adversas graves. Pocos pacientes experimentaron reacciones adversas graves: 16 (0,3%) de los 6122 pacientes tratados con perindopril y 12 (0,2%) de los 6107 pacientes del grupo placebo. Entre los pacientes tratados con perindopril, se observó hipotensión en 6 pacientes, angiodema en 3 pacientes y paro cardíaco repentino en 1 paciente. Un mayor número de pacientes tratados con perindopril 6,0% (n=366) abandonó el tratamiento debido a tos, hipotensión u otra intolerancia en comparación con el grupo placebo, 2,1% (n=129).

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Se dispone de datos limitados sobre la sobredosis en humanos. Los síntomas asociados con la sobredosis de IECA consisten en hipotensión, shock circulatorio, alteraciones electrolíticas, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareos, ansiedad y tos.

El tratamiento recomendado de la sobredosis consiste en la infusión intravenosa de una solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%). Si se produce hipotensión, se colocará al paciente en posición de shock. Si están disponibles puede también considerarse el tratamiento con infusión de angiotensina II y/o catecolaminas por vía intravenosa. Para eliminar el perindopril de la circulación general se recurre a la hemodiálisis. (ver sección 4.4). Para bradicardia resistente al tratamiento está indicada la colocación de un marcapasos. Hay que vigilar en todo momento las constantes vitales, los electrolitos séricos y las concentraciones de creatinina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la ECA, monofármacos. Código ATC: C09A A 04

Mecanismo de acción

El perindopril es un inhibidor de la enzima que transforma la angiotensina I en angiotensina II (enzima convertidora de la angiotensina, ECA). La enzima convertidora, o cinasa, es una exopeptidasa que transforma la angiotensina I en la sustancia vasoconstrictora angiotensina II y descompone, asimismo, la sustancia vasodilatadora bradicinina en un heptapéptido inactivo. La inhibición de la ECA determina un descenso de la angiotensina II plasmática que aumenta la actividad de la renina plasmática (por inhibición del circuito de retroalimentación negativa de liberación de renina) y disminuye la secreción de aldosterona. Como la ECA inactiva la bradicinina, su inhibición también aumenta la actividad de los sistemas circulantes y locales de calicreína-cinina (y, en consecuencia, la activación del sistema de prostaglandinas). Es posible que este mecanismo contribuya al efecto hipotensor de los IECA y sea responsable, en parte, de algunos efectos secundarios (p. ej. tos).

El perindopril actúa a través de su metabolito activo, el perindoprilato. Los otros metabolitos no muestran inhibición *in vitro* de la ECA.

Eficacia clínica y seguridad

Hipertensión

El perindopril actúa sobre todos los tipos de hipertensión: leve, moderada y grave; se observa un descenso de las presiones arteriales sistólica y diastólica en decúbito supino y en bipedestación.

El perindopril reduce la resistencia vascular periférica, con lo que disminuye la presión arterial. En consecuencia, el flujo sanguíneo periférico se eleva y no se modifica la frecuencia cardiaca.

El flujo sanguíneo renal aumenta por norma, mientras que la tasa de filtración glomerular (GFR) no suele modificarse.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La máxima actividad antihipertensiva se alcanza de 4 a 6 horas después de administrar una dosis única y se mantiene durante al menos 24 horas: los efectos mínimos se corresponden con el 87-100% de los máximos.

La presión arterial desciende con rapidez. Si el paciente responde, la normalización se obtiene antes de un mes y se mantiene sin que aparezca taquifilaxia.

La retirada del tratamiento no induce ningún efecto de rebote.

El perindopril reduce la hipertrofia ventricular izquierda.

El perindopril posee efectos vasodilatadores probados para la especie humana; mejora la elasticidad de las grandes arterias y reduce la relación media: luz de las pequeñas arterias.

Cuando se administra tratamiento adyuvante con un diurético tiazídico se obtiene un efecto aditivo de tipo sinérgico. La asociación de un IECA con una tiazida también reduce el riesgo de hipopotasemia inducido por el tratamiento diurético.

Insuficiencia cardiaca

Coversyl reduce el trabajo cardiaco al disminuir la precarga y la poscarga.

Los estudios en pacientes con insuficiencia cardiaca han demostrado lo siguiente:

- descenso de las presiones de llenado de ambos ventrículos,
- disminución de las resistencias vasculares periféricas totales,
- aumento del gasto cardíaco y mejora del índice cardíaco.

En los estudios comparativos, la administración inicial de 2 mg de Coversyl a pacientes con insuficiencia cardiaca leve o moderada no se asoció con ningún descenso significativo de la presión arterial, en comparación con placebo.

Pacientes con enfermedad coronaria estable

El estudio EUROPA es un ensayo clínico multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo con una duración de 4 años.

Doce mil doscientos dieciocho (12.218) pacientes con edades superiores a 18 años fueron aleatorizados a 8 mg de perindopril terbutilamina (equivalente a 10 mg de perindopril arginina) (n=6.110) o placebo (n=6.108).

La población del ensayo tenía signos de enfermedad arterial coronaria sin manifestaciones clínicas de insuficiencia cardiaca. En total, el 90% de los pacientes tenía antecedentes de infarto de miocardio y/o una revascularización coronaria. La mayoría de los pacientes recibió la medicación de estudio añadida al tratamiento convencional que incluía antiagregantes plaquetarios, hipolipemiantes y beta-bloqueantes.

El criterio principal de eficacia fue una variable combinada compuesta por mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y/o paro cardíaco con reanimación. El tratamiento con 8 mg de perindopril una vez al día, consiguió una reducción absoluta significativa de 1,9% (reducción del riesgo relativo del 20%, 95%IC [9,4; 28,6] – p<0,001) en la variable principal.
En los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y/o revascularización, se observó una reducción absoluta del 2,2%, en la variable principal en comparación con el placebo, que se correspondió con una reducción del riesgo relativo del 22,4% (95%IC [12,0; 31,6] – p<0,001).

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.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.
Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia.
Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.
En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

Uso pediátrico:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de perindopril en niños y adolescentes menores de 18 años.
En un estudio clínico abierto, no comparativo, realizado en 62 niños hipertensos de edad comprendida entre 2 y 15 años con una tasa de filtración glomerular > 30 ml/min/1,73 m^2, los pacientes recibieron una dosis media de perindopril de 0,07 mg/kg. La dosis fue individualizada de acuerdo al perfil del paciente y la respuesta de la presión arterial hasta una dosis máxima de 0,135 mg/kg/día.
59 pacientes completaron el periodo de 3 meses y 36 completaron el periodo de extensión del estudio, es decir, fueron seguidos al menos 24 meses (duración media del estudio: 44 meses).
La presión arterial sistólica y diastólica se mantuvo estable desde la inclusión hasta la última valoración en pacientes previamente tratados con otros tratamientos antihipertensivos, y descendió en pacientes sin tratamiento previo.
Más del 75% de los niños tuvieron una presión arterial sistólica y diastólica por debajo del percentil 95 en su última valoración.
La seguridad fue coherente con el perfil de seguridad conocido de perindopril.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral, la absorción de perindopril es rápida y su concentración máxima se alcanza antes de 1 hora. La semivida plasmática de perindopril es de 1 hora.

Perindopril es un profármaco. El veintisiete por ciento de la dosis administrada de perindopril alcanza la circulación sanguínea como el metabolito activo perindoprilato. Además del peridoprilato activo, perindopril genera cinco metabolitos, todos inactivos. La concentración plasmática máxima de perindoprilato se alcanza al cabo de 3 a 4 horas.

Dado que la ingestión de alimentos disminuye la conversión a perindoprilato, y por tanto la biodisponibilidad, perindopril terbutilamina debe administrarse por vía oral en una dosis diaria única, por la mañana, antes del desayuno.

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

MEDICAMENTO ANULADO
MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Distribución

El volumen de distribución del perindoprilato no ligado es de aproximadamente 0,2 l/kg. La unión del perindoprilato a las proteínas plasmáticas es del 20%, fundamentalmente a la enzima convertidora de angiotensina, pero es dependiente de la concentración.

Eliminación

Perindoprilato se excreta en la orina y la semivida eficaz de la fracción no ligada es de aproximadamente 17 horas, alcanzando el estado estacionario antes de 4 días.

Población especial

La eliminación de perindoprilato está disminuida en los ancianos y también en pacientes con insuficiencia renal o cardiaca. Conviene ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal, según el grado de alteración (aclaramiento de creatinina).

El aclaramiento del perindoprilato durante la diálisis corresponde a 70 ml/min.

La cinética de perindopril se ve modificada en caso de cirrosis: el aclaramiento hepático de la molécula precursora se reduce a la mitad. No obstante, la cantidad de perindoprilato formado no disminuye y, por tanto, no se precisa ningún ajuste de dosis (ver secciones 4.2 y 4.4).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

No se ha observado mutagenicidad en estudios *in vitro* o *in vivo*.

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Sílice coloidal hidrófoba
Estearato de magnesio
Laca alumínica de complejos cúpricos de clorofilinas

6.2. Incompatibilidades

No procede.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases de 5, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120 ó 500 comprimidos en blisters (PVC/Aluminio) sellados por calor.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Reg. AEMPS: 58.636

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

Autorización de Comercialización: 18 Julio de 1990
Autorización revalidación indefinida: 28 Mayo de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2021

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios