



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Perindopril Krka 2 mg comprimidos EFG

Perindopril Krka 4 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Perindopril Krka 2 mg

Cada comprimido contiene 2 mg de perindopril sal de terbutilamina, equivalentes a 1,669 mg de perindopril.

Perindopril Krka 4 mg

Cada comprimido contiene 4 mg de perindopril sal de terbutilamina, equivalentes a 3,338 mg de perindopril.

Excipiente con efecto conocido: Lactosa monohidrato

Perindopril Krka 2 mg: 36,14 mg/comprimido

Perindopril Krka 4 mg: 72,28 mg/comprimido

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACEÚTICA

Comprimido.

Comprimido de 2 mg: blanco, redondo, convexo con borde biselado.

Comprimido de 4 mg: blanco, oblongo, convexo con borde biselado y marcado en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión:

Tratamiento de la hipertensión.

Insuficiencia cardíaca:

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca 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

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

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

CORREO ELECTRÓNICO

sugerencias_ft@aemps.es

Se atenderán exclusivamente incidencias informáticas sobre la aplicación CIMA (<https://cima.aemps.es>)

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

Hipertensión:

Perindopril se puede utilizar en monoterapia o combinado con otros grupos antihipertensivos (véase la sección 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 cardíaca o hipertensión grave) 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 emprender 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 perindopril 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 perindopril (véase la sección 4.4).

En pacientes hipertensos en los que no se puede retirar el diurético, el tratamiento con perindopril se iniciará con una dosis de 2 mg. Hay que vigilar la función renal y el potasio sérico. La posología posterior de perindopril 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 (véase la tabla más adelante).

Insuficiencia cardíaca sintomática:

Se recomienda iniciar el tratamiento con perindopril, en general asociado a un diurético no ahorrador de potasio, a la digoxina, a un betabloqueante bajo la vigilancia estrecha del médico de 2 mg por la mañana. Esta dosis se puede aumentar en incrementos de 2 mg en intervalos no menores de 2 semanas, hasta alcanzar 4 mg, una vez al día, si se tolera.

El ajuste posológico se basará en la respuesta clínica de cada paciente.

El tratamiento se emprenderá con una vigilancia especial (ver sección 4.4) entre los pacientes con insuficiencia cardíaca grave y en los 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 perindopril 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 hiponatremia o sin ella; con hipovolemia, o tratados simultáneamente con diuréticos de forma enérgica. Conviene vigilar de cerca la presión arterial, la función renal y el potasio sérico, tanto antes como durante el tratamiento con perindopril 4 mg (ver sección 4.4).

Enfermedad coronaria estable:

El tratamiento con perindopril 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)

“Dosis recomendada en la insuficiencia renal”). La dosis se incrementará sólo si la dosis previa más baja se tolera bien.

Ajuste posológico en la insuficiencia renal:

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

Tabla 1: Dosis recomendada en la insuficiencia renal

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis recomendada
Clcr \geq 60	4 mg al día
30 < Clcr < 60	2 mg al día
15 < Clcr < 30	2 mg en días alternos
Pacientes hemodializados, Clcr < 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 ingerir la dosis después de la diálisis.

Ajuste posológico en la insuficiencia hepática:

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

Niños y adolescentes (menos de 18 años):

Se desconocen la eficacia y la seguridad de uso para los niños y adolescentes menores de 18 años. Por eso, no se recomienda su uso en este grupo de pacientes.

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 IECA.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver las secciones 4.4 y 4.6).
- El uso concomitante de perindopril con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1)

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

Los inhibidores de la ECA 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 la renina (ver las secciones 4.5 y 4.8). Se ha observado hipotensión sintomática entre los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, con insuficiencia renal asociada y sin ella. Esta complicación se da sobre todo entre los pacientes con los grados más intensos de insuficiencia cardíaca, que se reflejan en la administración



de dosis altas de los diuréticos de asa, la hiponatremia o la insuficiencia renal funcional. El inicio del tratamiento y el ajuste posológico se deben vigilar cuidadosamente cuando el paciente corre más riesgo de hipotensión sintomática (ver las secciones 4.2 y 4.8). Estas mismas consideraciones rigen para los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, para quienes el descenso exagerado de la presión arterial podría ocasionar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si aparece hipotensión, hay que colocar al paciente en decúbito supino y, si procede, administrar una infusión de suero fisiológico por vía intravenosa. La respuesta hipotensora pasajera no contraindica la administración de nuevas dosis, que de ordinario suelen aplicarse sin problemas, una vez que ha aumentado la presión arterial tras la expansión del volumen.

Perindopril puede inducir un descenso adicional de la presión arterial de algunos pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que tienen una presión arterial normal o reducida. 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 perindopril.

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 monitorización estrecha y frecuente 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.

Estenosis aórtica y mitral / miocardiopatía hipertrófica

Como ocurre con otros inhibidores de la ECA, perindopril debe administrarse con prudencia a los pacientes con estenosis mitral y obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo (como 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 vigilancia sistemática del potasio y de la creatinina forma parte de la práctica médica habitual en estos casos (ver sección 4.8).

La hipotensión que sigue al comienzo del tratamiento con un inhibidor de la ECA de los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática puede mermar más aún la función renal. Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda, casi siempre reversible.

Se han comunicado elevaciones de la urea en sangre y de la creatinina en el suero que, de ordinario, revierten al retirar el tratamiento entre algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria renal de un riñón, tratados con los inhibidores de la ECA. Así sucede, sobre todo, entre 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 vigilancia médica; se administrarán dosis bajas y se ajustará cuidadosamente la posología. Como el tratamiento con

diuréticos puede agravar las circunstancias anteriores, conviene retirarlo y vigilar la función renal durante las primeras semanas del tratamiento con perindopril.

Algunos pacientes hipertensos sin antecedentes aparentes de enfermedad renal vascular han mostrado elevaciones de la urea en sangre y de la creatinina en suero, generalmente leves y pasajeras, sobre todo después de administrar perindopril junto con un diurético. Esto es más probable que ocurra en pacientes con insuficiencia renal preexistente. A veces, hay que reducir la dosis o suspender el diurético, perindopril, o ambos.

Hemodiálisis

Se han descrito reacciones anafilactoides entre pacientes dializados con membranas de alto flujo y tratados al mismo tiempo con un inhibidor de la ECA. En estos casos hay que sopesar el uso de una membrana de diálisis diferente o de un grupo terapéutico diferente.

Trasplante de riñón

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

Hipersensibilidad y angioedema

Se han notificado casos raros de angioedema de la cara, extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y laringe entre pacientes tratados con los inhibidores de la ECA, incluido perindopril (ver sección 4.8). El angioedema puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento. En estas circunstancias, hay que retirar de inmediato perindopril y emprender la vigilancia pertinente, que se mantendrá hasta la remisión completa de los síntomas. Cuando la tumefacción se limite a la cara y a los labios, el problema 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 o el mantenimiento de la permeabilidad de la vía respiratoria. El paciente precisa una vigilancia médica estrecha hasta que los síntomas hayan remitido de forma completa y sostenida.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina inducen más angioedema entre las personas negras que entre las de otras razas.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con el tratamiento con un inhibidor de la ECA presentan un mayor riesgo de angioedema con los inhibidores de la ECA (ver sección 4.3).

Se ha notificado raramente angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Estos pacientes se presentaron con dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos no apareció el angioedema facial y los niveles de estearasa C-1 fueron normales. El angioedema fue diagnosticado por procedimientos incluyendo escáner CT, o ultrasonido o en cirugía y los síntomas se resolvieron después de interrumpir el inhibidor de la ECA. El angioedema intestinal se debe incluir en el diagnóstico diferencial de pacientes tratados con presencia de inhibidores de la ECA con dolor abdominal.

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

Excepcionalmente, pacientes tratados con los inhibidores de la ECA han presentado reacciones anafilactoides gravísimas durante la aféresis de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) con el sulfato de dextrano. Estas reacciones se evitan suspendiendo de forma temporal el tratamiento con un inhibidor de la ECA antes de cada aféresis.



Reacciones anafilácticas durante la desensibilización

Los pacientes que reciben inhibidores de la ECA durante el tratamiento desensibilizante (p. ej., veneno de himenópteros) pueden sufrir reacciones anafilactoides. Estas reacciones se evitan si se suspenden de forma temporal los IECA, pero reaparecen si se procede a una reexposición inadvertida.

Insuficiencia hepática

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

Neutropenia/agranulocitosis/trombocitopenia/anemia

Entre los pacientes tratados con los inhibidores de la ECA se han descrito casos de neutropenia o agranulocitosis, trombocitopenia y anemia. La neutropenia rara vez afecta a los pacientes con función renal normal y sin ninguna complicación. El perindopril se debe utilizar con sumo cuidado si el paciente presenta una colagenosis, recibe tratamiento con inmunosupresores, alopurinol o procainamida, o reúne una combinación de estos factores, sobre todo si sufre insuficiencia renal. 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 vigilar periódicamente el recuento leucocítico y advertirles para que notifiquen cualquier signo de infección. Entre los pacientes con carencia congénita de G6-PD se han descrito casos de anemia hemolítica.

Raza

Los inhibidores de la ECA causan más angioedema entre los pacientes de raza negra que de otras razas. Como sucede con otros inhibidores de la ECA, el perindopril podría reducir menos la presión arterial de las personas negras que la de las de otra raza, posiblemente por la mayor prevalencia de los niveles bajos de renina entre la población negra hipertensa.

Tos

Se ha relacionado la aparición de tos con el uso de los inhibidores de la ECA. De forma característica, la tos no suele ser productiva sino pertinaz y remite tras suspender el tratamiento. La tos inducida por los inhibidores de la ECA debe integrarse en el diagnóstico diferencial de la tos.

Cirugía y anestesia

Entre los pacientes sometidos a cirugía mayor o a anestesia con preparados que inducen hipotensión, perindopril puede bloquear la formación de angiotensina II debido a la liberación compensadora de renina. Hay que interrumpir el tratamiento un día antes de la cirugía. Si ocurre hipotensión y se atribuye a este mecanismo, se puede corregir expandiendo la volemia.

Hiperpotasemia

Se han observado elevaciones del potasio sérico de algunos pacientes tratados con los inhibidores de la ECA, incluido perindopril. Los pacientes con riesgo de hiperpotasemia son aquellos con insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (> 70 años), diabetes mellitus, eventos intercurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica y en tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio; o los pacientes tratados con otros medicamentos asociados con un aumento del potasio sérico (p. ej., heparina) también corren riesgo. El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio particularmente en pacientes con la función renal dañada puede conducir a un aumento



significante en el potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, en algunos casos mortales. Cuando se considere necesario el uso concomitante de los preparados mencionados, se recomienda la vigilancia periódica del potasio sérico (ver sección 4.5).

Pacientes diabéticos

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

Litio

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

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o derivados de la sal con potasio

En general, no se aconseja combinar perindopril con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o derivados de la sal que contengan potasio (ver sección 4.5).

Perindopril Krka contiene lactosa

No se recomienda el uso de perindopril en pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la lactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción glucosa-galactosa.

Embarazo

El tratamiento con inhibidores de la ECA no debe iniciarse en el embarazo. A menos que continuar con el tratamiento con inhibidores de la ECA en el embarazo sea indispensable, las pacientes que estén planeando un embarazo deben cambiar a otro tratamiento antihipertensivo que resulte seguro en el embarazo. Si se diagnostica un embarazo, debe suspenderse el tratamiento de inmediato, y considerar el inicio con otro tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Diuréticos

Los pacientes tratados con diuréticos y, en particular, aquellos con disminución de la volemia o del contenido de sal, pueden experimentar un descenso excesivo de la presión arterial tras iniciar el tratamiento con un inhibidor de la ECA. Esta posibilidad se puede reducir suspendiendo el diurético, aumentando la volemia o el aporte de sal antes de empezar el tratamiento con dosis bajas y progresivas de perindopril.

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o derivados de la sal con potasio

Pese a que el potasio sérico suele mantenerse dentro de límites normales, algunos pacientes tratados con perindopril pueden sufrir hiperpotasemia. Los diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, triamtereno o amilorida), los suplementos de potasio y los derivados de la sal que contienen potasio aumentan, a veces, el potasio sérico en grado significativo. Por eso, se desaconseja la combinación de perindopril con los medicamentos citados (ver sección 4.4). Si estuviera indicado el uso concomitante debido a una hipopotasemia confirmada, se administrarán con prudencia y bajo vigilancia periódica del potasio sérico.

Litio

Se han notificado incrementos reversibles en las concentraciones séricas del litio así como intoxicación durante la administración conjunta de litio más inhibidores de la ECA. El uso concomitante de los diuréticos tiazídicos puede acentuar el riesgo de la intoxicación por el litio y aumentar el riesgo, ya de por sí elevado, de intoxicación por litio como consecuencia de los IECA. Se desaconseja el uso de perindopril



más litio, pero si hubiera necesidad de administrar esta asociación, se vigilarán cuidadosamente los valores séricos del litio (ver sección 4.4).

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

Cuando los inhibidores de la ECA se administran simultáneamente con antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., ácido acetil salicílico a regímenes de dosificación, inhibidores COX-2 y AINEs no selectivos), puede ocurrir una atenuación del efecto antihipertensivo. El uso concomitante de inhibidores de la ECA y AINEs puede aumentar el riesgo de empeorar la función renal, incluyendo un posible fallo renal agudo, y un aumento del potasio sérico especialmente en pacientes con una función renal preexistente pobre. Los pacientes deben ser adecuadamente hidratados y se vigilará cuidadosamente la función después de iniciar el tratamiento concomitante, y periódicamente después.

Antihipertensivos y vasodilatadores

El uso concomitante de estos preparados 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.

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Antidiabéticos

En los estudios epidemiológicos se indica que la administración concomitante de inhibidores de la ECA y antidiabéticos (insulina, antidiabéticos orales) puede aumentar el efecto hipoglucemiante, con el riesgo consiguiente de hipoglucemia. Este fenómeno es más probable en las primeras semanas del tratamiento combinado y entre pacientes con insuficiencia renal.

Acido acetilsalicílico, trombolíticos, betabloqueantes y nitratos

El perindopril se puede usar junto con el ácido acetilsalicílico (cuando se utilice como trombolítico), los trombolíticos, los betabloqueantes y los nitratos.

Antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y anestésicos

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

Simpaticomiméticos

Los simpaticomiméticos pueden disminuir los efectos antihipertensivos de los IECA.

Oro

Las reacciones nitrotoides (síntomas que incluyen enrojecimiento de la cara, náuseas, vómitos e hipotensión) se han notificado raramente en pacientes en tratamiento con oro inyectable (aurotiomalato sódico) y tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA incluyendo perindopril.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso con inhibidores de la ECA en el primer trimestre de embarazo (ver sección 4.4). El uso de inhibidores de la ECA está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de gestación (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica señala que no hay datos concluyentes sobre el riesgo de teratogenicidad derivado del tratamiento con inhibidores de la ECA en el primer trimestre de embarazo, sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. A menos que continuar con el tratamiento con inhibidores de la ECA en el embarazo sea indispensable, las pacientes que estén planeando un embarazo deben cambiar de tratamiento antihipertensivo que resulte seguro en el embarazo. Una vez diagnosticado el embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA, y adoptar otra terapia si está indicado.

El tratamiento con inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer mes de embarazo conlleva fototoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3). En caso de tomar inhibidor de la ECA a partir del segundo trimestre, se recomienda, control ecográfico para valorar a función renal y cráneo. Los recién nacidos cuyas madres hayan tomado inhibidores de la ECA tienen riesgo de hipotensión y se recomienda observación (ver secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

Debido a que no se dispone de información sobre el uso de perindopril durante la lactancia, no se recomienda usarlo durante este período, y deben utilizarse otros tratamientos con perfiles seguros durante el mismo, especialmente si el bebé es recién nacido o prematuro.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Perindopril no tiene influencia directa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas pero pueden ocurrir en algunos pacientes reacciones individuales relacionadas con la baja presión sanguínea, particularmente al inicio del tratamiento o en combinación con otra medicación antihipertensiva. Como resultado la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede estar dañada.

4.8. Reacciones adversas

Se han descrito las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con perindopril; seguidamente se clasifican por orden de frecuencia:

Muy frecuentes (>1/10);
Frecuentes (>1/100, <1/10);
Poco frecuentes (>1/1000, <1/100);
Raras (>1/10000, <1/1000);
Muy raras (<1/10000),
Frecuencia no conocida (no se pueden estimar de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Se han notificado raramente descensos de la hemoglobina y del hematocrito, trombocitopenia, leucopenia/neutropenia, así como casos de agranulocitosis o pancitopenia. Entre los pacientes con carencia congénita de G6PD se han descrito muy raros casos de anemia hemolítica (ver sección 4.4).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:



Frecuencia no conocida: hipoglucemia (ver secciones 4.4 y 4.5)

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuentes: trastornos del estado de ánimo o del sueño

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: cefalea, mareos, vértigo, parestesia

Muy raros: confusión

Trastornos oculares:

Frecuentes: alteraciones visuales

Trastornos del oído y del laberinto:

Frecuentes: acúfenos

Trastornos cardiacos:

Muy raros: arritmia, angina de pecho, infarto de miocardio e ictus, posiblemente secundarios a una hipotensión excesiva en los pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4).

Trastornos vasculares:

Frecuentes: hipotensión y efectos relacionados con la hipotensión

Muy raros: accidente cerebrovascular, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva (ver sección 4.4)

Frecuencia no conocida: vasculitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: tos, disnea

Poco frecuentes: broncoespasmo

Muy raros: pancreatitis.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: náuseas, vómitos, dolor abdominal, disgeusia, dispepsia, diarrea, estreñimiento

Poco frecuentes: sequedad de boca

Muy raros: pancreatitis

Trastornos hepatobiliares:

Muy raros: hepatitis citolítica o colestásica (ver sección 4.4)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: erupción, prurito

Poco frecuentes: angioedema de la cara, extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y/o laringe, urticaria (ver sección 4.4).

Muy raros: eritema multiforme

Trastornos musculoesqueléticos:

Frecuentes: calambres musculares

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: insuficiencia renal

Muy raros: insuficiencia renal aguda

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Poco frecuentes: impotencia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: astenia

Poco frecuentes: sudoración

Pruebas de laboratorio:

Aumentos en la urea sanguínea y creatinina sérica, y hiperpotasemia reversible en la suspensión del tratamiento puede aparecer, especialmente en presencia de insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca congestiva e hipertensión renovascular. Se han notificado raramente elevaciones de la actividad de las enzimas del hígado y bilirrubina sérica.

A veces se producen aumentos de la urea sanguínea y de la creatinina plasmática e hiperpotasemia que revierten con la suspensión del tratamiento, sobre todo en presencia de insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca congestiva e hipertensión renovascular. Rara vez se han encontrado elevaciones de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina sérica.

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, angioedema 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).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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: Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano:

www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Síntomas

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

Tratamiento

El tratamiento recomendado de la sobredosis consiste en la infusión intravenosa de suero salino fisiológico. Si ocurre hipotensión, se colocará al paciente en posición de shock. Si se dispone de angiotensina II y de catecolaminas se pueden infundir por vía intravenosa. Para eliminar el perindopril de la circulación general se recurre a la hemodiálisis (ver sección 4.4). La bradicardia rebelde al tratamiento exige 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 A04

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 su heptapéptido inactivo. La inhibición de la ECA determina un descenso de la angiotensina II plasmática que aumenta la actividad plasmática de la renina (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 caliceína-cinina (y, en consecuencia, del sistema de prostaglandinas). Es posible que este mecanismo contribuya al efecto hipotensor de los IECA y responda, en parte, de algunos efectos secundarios (p. ej., tos).

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

Efectos farmacodinámicos

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 las resistencias vasculares periféricas, con lo que disminuye la presión arterial. En consecuencia, el flujo sanguíneo periférico se eleva y no se modifica la frecuencia cardíaca.

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

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 más una tiazida también reduce el riesgo de hipopotasemia inducido por el tratamiento diurético.

Fallo cardiaco

Perindopril reduce el trabajo cardíaco por la disminución de la pre y post-carga.

Estudios en pacientes con fallo cardíaco han demostrado:

- disminución de las presiones de llenado ventriculares izquierda y derecha,

- resistencia vascular periferal total reducida,
- aumento del gasto cardiaco y mejor del índice cardiaco.

En estudios comparativos, la primera administración de la dosis inicial de 2 mg de perindopril a pacientes con fallo cardiaco de leve a moderado no fue asociada a ninguna reducción significativa de la presión sanguínea en comparación con el placebo.

Eficacia clínica y seguridad

Pacientes con enfermedad coronaria estable

El estudio EUROPA es un ensayo clínico multicéntrico, internacional, aleatorizado, dobleciego, 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 (n=6.110) o placebo (n=6.108).

La población del ensayo tenía signos de enfermedad arterial coronaria sin manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca. 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 perindopril 8 mg 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).

En un ensayo aleatorio, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo (estudio SOLVD de prevención) se analizó una población con disfunción ventricular izquierda asintomática (FEVI < 35 %). Se asignó aleatoriamente a 4.228 pacientes a tratamiento con placebo (n = 2.117) o con enalapril (n = 2.111). En el grupo placebo, experimentaron insuficiencia cardiaca o murieron 818 pacientes (38,6 %), frente a 630 en el grupo de enalapril (29,8 %) (reducción del riesgo del 29 %; IC del 95 %; 21-36 %; p < 0,001). En el grupo placebo, murieron o fueron hospitalizados por insuficiencia cardiaca nueva o empeoramiento de la existente 518 pacientes (24,5 %), frente a 434 del grupo de enalapril (20,6 %) (reducción del riesgo del 20 %; IC del 95 %; 9-30 %; p < 0,001).

En un ensayo aleatorio, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo (ensayo SOLVD de tratamiento) se analizó una población con insuficiencia cardiaca congestiva sintomática debida a disfunción sistólica (fracción de eyección < 35 %). Se asignó aleatoriamente a 2.569 pacientes sometidos a tratamiento convencional para la insuficiencia cardiaca a tratamiento con placebo (n = 1.284) o con enalapril (n = 1.285). Hubo 510 muertes en el grupo placebo (39,7 %), frente a 452 en el grupo de enalapril (35,2 %) (reducción del riesgo del 16 %; IC del 95 %, 5-26 %; p = 0,0036). Hubo 461 muertes por causas cardiovasculares en el grupo placebo, frente a 399 en el grupo enalapril (reducción del riesgo del 18 %, IC del 95 %, 6-28 %, p < 0,002), debido principalmente a la reducción de las muertes por insuficiencia cardiaca progresiva (251 en el grupo placebo, frente a 209 en el grupo de enalapril, reducción del riesgo del 22 %, IC del 95 %, 6-35 %). Pocos pacientes murieron o fueron hospitalizados por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (736 en el grupo placebo y 613 en el grupo de enalapril; reducción del riesgo del 26 %; IC del 95 %, 18-34 %; p<0,0001). En todo el estudio SOLVD, en

pacientes con disfunción ventricular izquierda, RENITEC redujo el riesgo de infarto de miocardio en un 23 % (IC del 95 %, 11-34 %; $p < 0,001$) y redujo el riesgo de hospitalización por angina de pecho inestable en un 20 % (IC del 95 %, 9-29 %; $p < 0,001$).

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

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

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

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

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral, el perindopril se absorbe de forma rápida y su concentración máxima se alcanza antes de una hora. La biodisponibilidad alcanza en media el 65-70%.

Biotransformación

Aproximadamente el 20% de todo el perindopril absorbido se transforma en perindoprilato, el metabolito activo. Además del perindoprilato activo, el perindopril da cinco metabolitos, todos ellos inactivos. La semivida plasmática del perindopril es de una hora. La concentración plasmática máxima del perindoprilato se alcanza en 3 a 4 horas.

Como la ingesta reduce la conversión hacia el perindoprilato y, por ende, la biodisponibilidad, perindopril debe administrarse por vía oral en una sola toma matutina diaria, antes del desayuno.

Distribución

El volumen de distribución del perindoprilato no ligado se aproxima a 0,2 l/kg. La unión a las proteínas es discreta (el perindoprilato se une en menos del 30% a la enzima convertidora de la angiotensina), pero depende de la concentración.



Eliminación

El perindoprilato se excreta en la orina y la semivida de la fracción no ligada se aproxima a 3-5 horas. La disociación del perindoprilato unido a la enzima convertidora de la angiotensina determina una semivida “eficaz” de eliminación de 25 horas, con lo que el estado de equilibrio se establece antes de 4 días.

El perindopril no se acumula después de su administración repetida.

Personas en edad avanzada y pacientes con disfunción renal

La eliminación del perindoprilato disminuye entre los ancianos y entre los pacientes con insuficiencia cardíaca o renal. En caso de insuficiencia renal conviene ajustar la posología, según el grado de alteración (aclaramiento de creatinina).

La depuración del perindoprilato durante la diálisis corresponde a 70 ml/min.

Disfunción hepática

La cinética del perindopril se modifica en la cirrosis: la depuración hepática de la molécula precursora se reduce a la mitad. No obstante, la cantidad generada de perindoprilato no disminuye; por eso, no se precisa ningún ajuste posológico.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios sobre la toxicidad crónica por vía oral llevados a cabo en ratas y monos, el órgano atacado fue el riñón que mostró una lesión reversible.

No se han descrito efectos mutagénicos durante los estudios *in vitro* o *in vivo*.

En los estudios sobre la toxicidad para la función reproductora (ratas, ratones, conejos y monos) no se advirtió ningún signo de toxicidad embrionaria ni de teratogenia. Sin embargo, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina inducen, como grupo, efectos adversos para el desarrollo fetal tardío. En roedores y conejos, estos efectos resultan en muerte fetal y malformaciones congénitas (lesiones renales) así como en una mayor mortalidad peri y posnatal.

Durante los estudios de larga duración con ratas y ratones no se observaron efectos cancerígenos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrata
Celulosa microcristalina
Hidrogeno carbonato sódico
Silice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

Ninguna

6.3 Período de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original. No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters de PVC/PE/PVDC/Al de 7, 14, 28, 30, 50, 60, 90 o 100 comprimidos, en caja de cartón.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KRKA-POLSKA Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Warszawa, Polonia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre de 2014

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>