

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Perindopril Krka 4 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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 4 mg comprimidos: 72,28 mg lactosa monohidrato/comprimido

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Perindopril Krka 4 mg comprimidos: blanco, oblongo, convexo con borde biselado y marcado en una cara. El comprimido puede dividirse en dosis iguales.

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

Posología

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

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 nivel de 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 después 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 energética. 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.

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.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Los pacientes con insuficiencia hepática no requieren ningún ajuste posológico (ver las 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 hacer una recomendación posológica. Por tanto, no se recomienda su uso en niños y adolescentes.

Forma de administración

Vía oral.

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

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 (ver sección 4.4).
- 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)
- Uso concomitante de sacubitril/valsartán. El tratamiento con Perindopril Krka antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán (ver secciones 4.4 y 4.5).
- Tratamientos extracorpóreos que provoquen el contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente (véase el apartado 4.5);
- Estenosis bilateral significativa de la arteria renal o estenosis de la arteria hacia un solo riñón en funcionamiento (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

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 intravenosa de una solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%). 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 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 angiodema 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 angiodema facial y los niveles de estearasa C-1 fueron normales. El angiodema 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 angiodema intestinal se debe incluir en el diagnóstico diferencial de pacientes tratados con presencia de inhibidores de la ECA con dolor abdominal.

El uso concomitante de IECA con sacubitril/valsartán está contraindicado debido al riesgo elevado de sufrir angiodema. El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de perindopril. El tratamiento con perindopril no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán (ver secciones 4.3 y 4.5).

El uso concomitante de IECA con racecadotril, inhibidores mTOR (p.ej. sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (p.ej. inflamación de las vías respiratorias o la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria) (ver sección 4.5).

Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina en un paciente que ya esté tomando un IECA.

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.

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

Los IECA pueden causar hiperpotasemia porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en pacientes con función renal normal. 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, trimetoprima o co-trimoxazol también conocido como trimetoprim/sulfametoxazol) y en especial antagonistas de la aldosterona o bloqueadores del receptor de la angiotensina) 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 significativo en el potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, en algunos casos mortales. Los diuréticos ahorradores de potasio y los bloqueadores de los receptores de angiotensina se deben usar con precaución en pacientes que reciben IECA, y se debe controlar la función renal y el potasio en sangre. Si se considera apropiado el uso concomitante de los agentes mencionados anteriormente, deben utilizarse con precaución y con un control frecuente 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).

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

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

Aldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldoosteronismo primario generalmente no responden a los fármacos antihipertensivos que actúan a través de la inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de este producto.

Lactosa

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.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, esto es, esencialmente, “exento de sodio”.

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. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Medicamentos inductores de hiperpotasemia

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

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 conducen al contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente, como la diálisis o la hemofiltración con ciertas membranas de alto flujo (por ejemplo, membranas de poliácilonitrilo) y la aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano, debido al mayor riesgo de reacciones anafilactoides graves (véase la sección 4.3). Si se requiere tal tratamiento, se debe considerar el uso de un tipo diferente de membrana de diálisis o una clase diferente de agente antihipertensivo.

Sacubitril/valsartán

El uso concomitante de IECA con sacubitril/valsartán está contraindicado, ya que aumenta el riesgo de angiodema (ver las secciones 4.3 y 4.4).

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:

Se ha descrito en la bibliografía que en pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida, insuficiencia cardíaca, o con diabetes con lesión de órganos diana, la terapia concomitante con inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina, está asociada a una mayor frecuencia de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y empeoramiento de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un único agente del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El doble bloqueo (p. ej. al combinar un inhibidor de la ECA con un antagonista del receptor de angiotensina II) debe limitarse a casos definidos individualmente con monitorización estrecha de la función renal, niveles de potasio y tensión arterial.

Estramustina

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

Racecadotril

Los inhibidores de la ECA (p.ej. perindopril) pueden causar angioedema. El riesgo puede ser más elevado cuando se utilizan en tratamiento concomitante con racecadotril (medicamento usado para la diarrea aguda).

Inhibidores mTOR (p.ej. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Los pacientes que toman de forma concomitante terapias con inhibidores de mTOR puede verse incrementado el riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

Cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)

Los pacientes en tratamiento concomitante con cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) pueden tener un mayor riesgo de hiperpotasemia (ver sección 4.4)

Diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., triamtereno, amilorida), o sustitutos de la sal que contienen potasio.

Aunque el potasio en sangre, en general permanece dentro de los límites normales, se puede producir hiperpotasemia (potencialmente mortal) en algunos pacientes tratados con perindopril, especialmente en combinación con insuficiencia renal (efectos hiperpotasémicos aditivos). Los diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de sal que contienen potasio pueden dar lugar a aumentos significativos de potasio en sangre. Además, se debe tener cuidado cuando perindopril se administra de forma conjunta con otros medicamentos que aumentan el potasio en sangre, como trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que se sabe que trimetoprima actúa como diurético ahorrador de potasio como amilorida. Por lo tanto no se recomienda la combinación de perindopril con los medicamentos mencionados anteriormente. Si el uso concomitante estuviese indicado, se utilizarán con precaución y con controles frecuentes del potasio en sangre. Para el uso de espironolactona en la insuficiencia cardíaca, ver más abajo.

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 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.

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

En insuficiencia cardiaca congestiva tratada con diuréticos, el inhibidor de la ECA debe iniciarse a una dosis muy baja, y si es posible después de reducir la dosis del diurético no ahorrador de potasio asociado. En todos los casos, la función renal (niveles de creatinina) se debe monitorizar durante las primeras semanas del tratamiento con el inhibidor de la ECA.

Diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, eplerenona), Con eplerenona o espironolactona a dosis entre 12,5 mg a 50 mg por día y con dosis bajas de inhibidores de la ECA:

En el tratamiento de insuficiencia cardiaca de clase II 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.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluido la aspirina 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. La asociación debe ser administrada con precaución, especialmente en ancianos. Los pacientes deben ser adecuadamente hidratados y se vigilará cuidadosamente la función después de iniciar el tratamiento concomitante, y periódicamente después.

Uso concomitante que requiere algún tipo de precaución:

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.

Gliptinas (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina vildagliptina):

Aumento del riesgo de angioedema, debido al descenso de la actividad de la dipeptidil peptidasa IV (DDP-IV) por la gliptina en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores de la ECA.

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.

Ciclosporina

Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de IECA con ciclosporina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

Heparina

Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de IECA con heparina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

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.

Fertilidad

No hubo ningún efecto sobre la función reproductora o fertilidad.

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

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

Se han descrito las siguientes reacciones adversas durante los ensayos clínicos y/o en el uso post-comercialización 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).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

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 hemoglobina 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 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	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*
	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*
	Ictus posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4)	Muy rara
	Fenómeno de Raynaud	No conocido
Trastornos respiratorios, torácicos	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
	Reacciones de fotosensibilidad	Poco frecuente*
	Penfigoide	Poco frecuente*
	Hiperhidrosis	Poco frecuente
	Eritema multiforme	Muy rara
	Agravamiento de la psoriasis	Raras
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	Muy 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 calculada de los ensayos clínicos para reacciones adversas detectados de los informes espontáneos.

Se han reportado casos de SIADH con otros inhibidores ACE. El SIADH puede considerarse como una complicación muy rara pero posible asociada con el tratamiento con inhibidores de la ECA, incluido el perindopril.

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).

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 una solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%). 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 calicreína-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 cardíaco

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 cardíaco y mejor del índice cardíaco.

En estudios comparativos, la primera administración de la dosis inicial de 2 mg de perindopril a pacientes con fallo cardíaco 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] – $p < 0,001$).

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 m², 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.

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

En 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 semivida plasmática de perindopril es de 1 hora

Biotransformación

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 perindoprilato activo, el perindopril da cinco metabolitos, todos ellos inactivos. 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. Se ha demostrado una relación lineal entre las dosis de perindopril y su exposición plasmática.

Distribución

El volumen de distribución del perindoprilato no ligado se aproxima a 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

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

Pacientes de edad avanzada

La eliminación de perindoprilato está disminuida en los ancianos y también en pacientes con insuficiencia cardíaca o renal.

Insuficiencia 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. (ver secciones 4.2 y 4.4).

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 conversora 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. Periodo 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 y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

68827

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2019

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/>