FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Perindopril SUN 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.
Excipientes con efecto conocido: contiene 29,1925 mg de lactosa monohidrato por comprimido.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Perindopril SUN 4 mg comprimidos:
Comprimidos de forma capsular blancos o casi blancos, marcados con P y 5 en cada lado de la ranura en una cara y ranurados por la otra.
El comprimido se puede dividir 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.

Perindopril SUN comprimidos está indicado en adultos.

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 SUN comprimidos se puede utilizar en monoterapia o combinado con otras clases de antihipertensivos (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

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

La dosis inicial recomendada es de 4 mg, una vez al día, por las mañana.

Los pacientes con una actividad 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 (ver sección 4.4).

Si 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 de edad avanzada debe iniciarse con una dosis de 2 mg, que se puede aumentar progresivamente hasta 4 mg al cabo de un mes y luego hasta 8 mg, si procede, dependiendo de la función renal (ver tabla 1 más adelante).

Insuficiencia cardíaca sintomática:

Se recomienda iniciar el tratamiento con perindopril asociado a un diurético no ahorrador de potasio, a la digoxina, a un betabloqueante, o a una combinación de todos ellos, bajo estrecha vigilancia médica. Al principio, se recomienda administrar una dosis de 2 mg por la mañana, que se puede aumentar después de dos demanas hasta alcanzar 4 mg, una vez al día, si el enfermo lo tolera. El ajuste posológico se basará en la respuesta clínica de cada paciente.

El tratamiento se 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 (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 de edad avanzada 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). La dosis se incrementará sólo si la dosis previa más baja se tolera bien.

Pacientes con insuficiencia renal:

MEDICAMENTO ANULADO

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

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

Tabla 1: Ajuste posológico en la insuficiencia renal

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis recomendada
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg al día
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg al día
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg en días alternos
Pacientes hemodializados*	
$Cl_{CR} \geq 15$	2 mg en el día de la diálisis
* La depuración 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 secciones 4.4 y 5.2)

Población pediátrica:

La eficacia y seguridad de uso en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad) 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 eso, el uso en niños y adolescentes no está recomendado.

Forma de administración

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

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al perindopril, a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a cualquier otro inhibidor de la ECA.
- 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 secciones 4.4 y 4.6).
- El uso concomitante de Perindopril SUN con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG<60 ml/min/1,73 m^2) (ver secciones 4.5 y 5.1).
- Uso concomitante con sacubitril/valsartán. Perindopril no debe iniciarse antes de las 36 horas posteriores a la última dosis de sacubitril/valsartán (ver también las secciones 4,4 y 4,5).
- Tratamientos extracorpóreos que conducen al contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente (ver sección 4.5)
- Estenosis bilateral significativa de la arteria renal o estenosis de la arteria a un solo riñón funcional (ver sección 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Enfermedad coronaria estable:

MEDICAMENTO ANULADO

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

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 IECA pueden inducir una caída de la presión arterial. Los pacientes con hipertensión no complicada rara vez sufren hipotensión sintomática; ésta afecta principalmente a los pacientes con disminución de la volemia debida, por ejemplo, al tratamiento diurético, la restricción de sal en la dieta, la diálisis, la diarrea o los vómitos o bien con una hipertensión grave dependiente de la renina (ver 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 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 el tratamiento con perindopril.

Estenosis aórtica y mitral / miocardiopatía hipertrófica:

Como ocurre con otros IECA, perindopril debe administrarse con prudencia a los pacientes con estenosis de la válvula mitral y obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo, que vienen ocasionadas, por ejemplo, por la estenosis aórtica o la 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 IECA 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.

Asimismo, 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 IECA. 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.

MEDICAMENTO ANULADO

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

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. Este hecho afecta más a los pacientes con insuficiencia renal conocida. 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 IECA. En estos casos hay que sopesar el uso de una membrana de diálisis diferente o de un antihipertensivo de 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.

Hipertensión renovascular

Existe un mayor riesgo de hipotensión e insuficiencia renal cuando los pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria del único riñón en funcionamiento se tratan con inhibidores de la ECA (ver sección 4,3). El tratamiento con diuréticos puede ser un factor contribuyente. La pérdida de la función renal puede ocurrir solo con cambios menores en la creatinina sérica, incluso en pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal.

Hipersensibilidad/Angioedema:

Se han notificado casos raros de angioedema de la cara, extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y/o laringe entre pacientes tratados con IECA, 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 IECA pueden presentar un mayor riesgo de angioedema durante el tratamiento con un IECA (ver sección 4.3).

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

El uso concomitante de perindopril con sacubitril/valsartan está contraindicada debido al aumento de riesgo de angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartan no se debe iniciar hasta 36 horas después de tomar la última dosis del tratamiento con perindopril. Si se interrumpe el tratamiento con sacubitril/valsartan, el

MEDICAMENTO ANULADO

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

tratamiento con perindopril no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitril/valsartan (ver secciones 4.3 y 4.5)

Uso concomitante de inhibidores de la ECA con recadotril, inhibidores de mTOR (ej. sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina pueden llevar a un mayor riesgo de angioedema. (Es decir, hinchazón de las vías respiratorias o lengua, con o sin afectación respitaroria) (Ver sección 4.5). Se debe tener precaución al iniciar tratamiento con racecadotril, inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina en un paciente que ya esté tomando un inhibidor de la ECA.

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

Excepcionalmente, pacientes tratados con IECA 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 IECA antes de cada aféresis.

Reacciones anafilácticas durante la desensibilización:

Los pacientes que reciben IECA 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 IECA 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 IECA y presentan ictericia o elevaciones llamativas de las enzimas hepáticas deben suspender el IECA y ser sometidos a la vigilancia médica pertinente (Ver sección 4.8).

Neutropenia/agranulocitosis/trombocitopenia/anemia:

Entre los pacientes tratados con IECA 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 infección (dolor de garganta, fiebre).
Raza:

Los IECA causan mayor porcentaje de angioedemas entre los pacientes de raza negra que entre otras razas.

Como sucede con otros IECA, 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 IECA. Ésta se caracteriza por una tos no productiva, persistente y que remite tras suspender el tratamiento. La tos inducida por los IECA debe integrarse en el diagnóstico diferencial de la tos.

MEDICAMENTO ANULADO

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

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.

Potasio sérico:

Los inhibidores de la ECA pueden causar hiperpotasemia porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto generalmente no es significativo en pacientes con función renal normal. Sin embargo, la hiperpotasemia puede presentarse en pacientes con insuficiencia renal y/o en pacientes que toman suplementos de potasio (incluyendo sustitutos de la sal), diuréticos ahorradores de potasio, trimetoprima o Co-trimoxazol también conocido como trimetoprim/ sulfametoxazol y especialmente antagonistas de la aldosterona o bloqueadores del receptor de angiotesina. Los diuréticos ahorradores de potasio y los bloqueadores de los receptores de angiotesina deben utilizarse con precaución en pacientes que reciben inhibidores de la ECA, mientras que el potasio sérico y la función renal deben controlarse (ver sección 4,5).

Pacientes diabéticos:

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

Litio:

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

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal con potasio:

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

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

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

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

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

Aldosteronismo primario:

Por lo general, los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden a los fármacos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema de renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de este producto.

MEDICAMENTO ANULADO

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

Embarazo y lactancia
No debe iniciarse el tratamiento con perindopril durante el embarazo. Cuando se planifique un embarazo, se sustituirá perindopril por un tratamiento alternativo (con un perfil de seguridad bien establecido para su utilización en el embarazo), a menos que el tratamiento con un IECA se considere imprescindible. Cuando se confirme el embarazo, se interrumpirá inmediatamente el tratamiento con IECA, y en caso de que proceda, se instaurará un tratamiento alternativo. (ver secciones 4.3 y 4.6)
No se recomienda el uso de perindopril durante la lactancia.

Lactosa
Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, 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: aliskirén, sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de receptores de angiotensina-II, AINEs, heparinas, agentes inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus, trimetoprima. La combinación de estos fármacos aumenta el riesgo de hiperpotasemia.

Uso concomitante contraindicado (ver sección 4.3):
Aliskirén:

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

Tratamientos extracorpóreos:

Tratamientos extracorpóreos que conducen al contacto sanguíneo con superficies cargadas negativamente, como diálisis o hemofiltración con ciertas membranas de alto flujo (por ejemplo, membranas de poliacrilonitrilo) y aféresis de lipoproteína de baja densidad con sulfato de dextrano debido a mayor riesgo de reacciones anafilácticas graves (ver sección 4.3). Si dicho tratamiento es necesario, se debe considerar el uso de otro tipo de membrana de diálisis o clase de agentes antihipertensivos.

Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema:

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitril/valsartán está contraindicado, ya que esto aumenta el riesgo de angioedema (ver sección 4.3 y 4.4).

Uso concomitante no recomendado (ver sección 4.4):

Aliskirén:

MEDICAMENTO ANULADO

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

En pacientes que no sufran diabetes ni insuficiencia renal el riesgo de hiperpotasemia, disminución de la función renal, la morbilidad y mortalidad cardiovascular aumenta.

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

Estramustina:

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

Cotrimoxazol (trimetroprima/sulfametoxazol): los pacientes que toman de forma concomitante cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol) pueden tener un mayor riesgo de hiperpotasemia (ver sección 4.4).

Recadotril Inhibidores de mTOR (p. ej. sirolimus, everolimus, temsirolimus):

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con racecadotril y inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede conllevar un aumento del riesgo de angioedema (ver sección 4,4)

Diuréticos ahorradores de potasio suplementos de potasio ó sustitutos de la sal que contienen 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 sustitutos de la sal que contienen potasio aumentan a veces, el potasio sérico en grado significativo. Se debe tener precaución cuando Perindopril se administre conjuntamente con otros agentes que aumenten el potasio sérico, como trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), ya que se sabe que la trimetoprima actúa como un diurético ahorrador de potasio como Amilorida. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de perindopril con los fármacos mencionados anteriormente.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 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.

MEDICAMENTO ANULADO

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

Baclofeno:

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

Diuréticos no ahorradores de potasio:

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

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

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.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluido el ácido acetilsalicílico en dosis ≥ 3 g/día:
La administración de antiinflamatorios no esteroideos (p.ej. acido acetil salicílico a dosis antiinflamatoria, inhibidores de la COX-2 y antiinflamatorios no esteroideos no selectivos), puede reducir el efecto antihipertensivo de los IECA. El uso concomitante de inhibidores de la ECA con AINE puede producir un mayor riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo un posible fallo renal, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con una función renal deficiente preexistente. La asociación debe ser administrada con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben ser hidratados adecuadamente y debe considerarse un seguimiento de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y después de forma periódica.

Uso concomitante que requiere algún tipo de precaución:

Antihipertensivos y vasodilatadores:

El uso concomitante de estos 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 IECA puede reducir aún más la presión arterial (véase la sección 4.4).

Simpaticomiméticos:

MEDICAMENTO ANULADO

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

Los simpaticomiméticos pueden disminuir los efectos antihipertensivos de los IECA.

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

Ciclosporina
La hiperpotasemia puede ocurrir durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA con Ciclosporina. Se recomienda monitorizar el potasio sérico.

Heparina
La hiperpotasemia puede ocurrir durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA con Heparin. Se recomienda monitorizar el potasio sérico.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

La evidencia epidemiológica en lo que se refiere al riesgo de teratogenicidad después de la exposición de IECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no puede descartarse un ligero aumento del riesgo. A menos que el tratamiento con IECA se considere esencial, cuando se planifique un embarazo se sustituirá perindopril por otro antihipertensivos con un perfil de seguridad bien establecido para su uso en el embarazo. Cuando se confirme el embarazo, se interrumpirá inmediatamente el tratamiento con IECA, y en caso de que proceda, se instaurará un tratamiento alternativo.

La exposición humana a los IECA durante el segundo y el tercer trimestres induce toxicidad para los fetos (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación craneal) y para los recién nacidos (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver también 5.3). Si ocurre una exposición al perindopril a partir del segundo trimestre del embarazo se aconseja la verificación ecográfica de la función renal y del cráneo.Los niños cuyas madres hayan sido tratadas con IECA deberán ser estrechamente observados para detectar una posible hipotensión (véase también la sección 4.3 y 4.4).

Lactancia

No se recomienda el uso de Perindopril durante la lactancia ya que no se dispone de información en relación a su uso durante la misma y son preferibles los tratamientos alternativos, que tengan un mejor perfil de seguridad establecido para su uso durante la lactancia, especialmente si el niño 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 en

MEDICAMENTO ANULADO

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

algunos pacientes pueden aparecer reacciones individuales relacionadas con una menor presión arterial, en particular al inicio del tratamiento o en combinación con otros medicamentos antihipertensivos. Por ello la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede estar alterada.

Como resultado, puede verse reducida la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad:
El perfil de seguridad de perindopril es coherente con el perfil de seguridad de los inhibidores de la ECA:

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

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

Muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100, <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100); raras (≥1/10.000, <1/1.000); muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Reacciones adversas**	**Frecuencia**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Eosinofilia	Poco frecuente*
	Agranulocitosis o pancitopenia	Muy rara
	Disminución de la hemoblobina y disminución del hematocrito	Muy rara
	Leucopenia / neutropenia	Muy rara
	Anemia hemolítica en pacientes con carencia congénita de G-6PDH (ver sección 4.4)	Muy rara
	Trombocitopenia	Muy rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (ver secciones 4.4 y 4.5)	Poco frecuente*
		Poco frecuente*

MEDICAMENTO ANULADO

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

	Hiperpotasemia, que revierte con la suspensión del tratamiento (ver sección 4.4)	
	Hiponatremia	Poco frecuente*
Trastornos psiquiátricos	Alteraciones del estado de ánimo	Poco frecuente
	Alteraciones del sueño	Poco frecuente
	Depresión	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
Tratornos del oído y del laberinto	Acúfenos	Frecuente
Trastornos cardíacos	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 conocida
	Rubefacción	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Frecuente
	Disnea	Frecuente

MEDICAMENTO ANULADO

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

	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
	Empeoramiento de la psoriasis	rara
	Eritema multiforme	Muy rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares	Frecuente
	Artralgia	Poco frecuente*
	Mialgia	Poco frecuente*
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal	Poco frecuente
	Insuficiencia renal aguda	Rara
	Anuria/Oliguria	Rara
Trastornos del aparato reproductos 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*

MEDICAMENTO ANULADO

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

	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*
Trastornos endocrinos	Secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)	Rara

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

Ensayos clínicos:

Durante el periodo de aleatorización del estudio Europa, sólo se recogieron reacciones adversas graves. Pocos pacientes experimentaron reacciones adversas graves: 16 (0,3%) de los 6.122 pacientes tratados con perindopril y 12 (0,2%) de los 6.107 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 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 adversa a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Se dispone de datos limitados sobre la sobredosis humana. Los síntomas asociados con la sobredosis de IECA consisten en hipotensión, shock circulatorio, alteraciones electrolíticas, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareos, ansiedad y tos.
El tratamiento recomendado de la sobredosis consiste en la infusión intravenosa de 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 (véase la 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 del Enzima Conversora de la Angiotensina

Código ATC: C09A A04

Mecanismo de acción

MEDICAMENTO ANULADO

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

El perindopril es un inhibidor de la enzima que transforma la angiotensina I en angiotensina II (enzima conversora de la angiotensina, ECA). La enzima conversora, 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, a algunos efectos secundarios (p. ej., tos).

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

Eficacia clínica y seguridad

Hipertensión:

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

El perindopril reduce 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.

Insuficiencia cardíaca:

El perindopril reduce el trabajo cardíaco al disminuir la precarga y la poscarga.

Los estudios sobre pacientes con insuficiencia cardíaca han revelado lo siguiente:
- descenso de las presiones de llenado de ambos ventrículos,
- disminución de las resistencias vasculares periféricas totales,
- aumento del gasto cardíaco y mejora del índice cardíaco.

MEDICAMENTO ANULADO

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

En los estudios comparativos, la administración inicial de 2 mg de perindopril a pacientes con insuficiencia cardíaca leve o moderada no comportó ningún descenso significativo de la presión arterial, en comparación con un placebo.

Pacientes con enfermedad coronaria estable

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

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

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

El criterio principal de eficacia fue una variable combinada compuesta por mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y/o paro cardíaco con reanimación. El tratamiento con 8 mg de perindopril terbutilamina (equivalente a 10 mg de perindopril arginina) 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 placebo, que se correspondió con una reducción del riesgo relativo del 22,4% (95%IC [12,0;31,6] - 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.

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

MEDICAMENTO ANULADO

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

causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

Uso pediátrico:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de perindopril en niños y adolescentes menores de 18 años.
En un estudio clínico abierto, no comparativo, realizado en 62 niños hipertensos de edad comprendida entre 2 y 15 años con una tasa de filtración glomerular > 30 ml/min/1,73 m_2, los pacientes recibieron una dosis media de perindopril de 0,07 mg/kg. La dosis fue individualizada de acuerdo al perfil del paciente y la respuesta de la presión arterial hasta una dosis máxima de 0,135 mg/kg/día.
59 pacientes completaron el periodo de 3 meses y 36 completaron el periodo de extensión del estudio, es decir, fueron seguidos al menos 24 meses (duración media del estudio: 44 meses).
La presión arterial sistólica y diastólica se mantuvo estable desde la inclusión hasta la última valoración en pacientes previamente tratados con otros tratamientos antihipertensivos, y descendió en pacientes sin tratamiento previo.
Más del 75% de los niños tuvieron una presión arterial sistólica y diastólica por debajo del percentil 95 en su última valoración.
La seguridad fue coherente con el perfil de seguridad conocido de perindopril.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral, el perindopril se absorbe de forma rápida y su concentración máxima se alcanza al cabo de una hora. La semivida plasmática de perindopril es de 1 hora.

Perindopril es un profármaco Aproximadamente el 27% 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 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

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

Población especial
La eliminación del perindoprilato disminuye entre los pacientes de edad avanzada 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.

MEDICAMENTO ANULADO

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

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 (véanse las secciones 4.2 y 4.4).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Durante los estudios sobre la toxicidad crónica por vía oral (ratas y monos), el órgano atacado fue el riñón que mostró lesiones reversibles.

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 que determinan la muerte fetal y malformaciones congénitas entre los roedores y conejos: se han observado lesiones renales y una mayor mortalidad peri y posnatal. No se afectó la fertilidad en ratas machos ni en hembras.

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina (E460)
Estearato de magnesio (E470b)
Sílice coloidal anhidra (E551)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25ºC.
Conservar en el embalaje original, para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters de PVC
Blister PVC transparente/lámina de Al

Blister de formación en frío
Blister opaco de formación en frío/lámina de Al

Tamaños de envase de 14, 30, 60, 90 y envase clínico de 500 comprimidos

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

MEDICAMENTO ANULADO

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

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.,
Polarisavenue 87,
2132JH Hoofddorp,
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

69.692

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

Marzo de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2021

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/

MEDICAMENTO ANULADO

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