

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Perindopril TecniGen 4 mg comprimidos EFG
Perindopril TecniGen 8 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Perindopril TecniGen 4 mg comprimidos EFG
Cada comprimido contiene:
4 mg de la sal terbutilamínica de perindopril, equivalentes a 3,338 mg de perindopril

Perindopril TecniGen 8 mg comprimidos EFG
Cada comprimido contiene:
8 mg de la sal terbutilamínica de perindopril, equivalentes a 6,676 mg de perindopril

Excipientes con efecto conocido:

Perindopril TecniGen 4 mg comprimidos EFG
Cada comprimido contiene:
62,780 mg de lactosa monohidrato

Perindopril TecniGen 8 mg comprimidos EFG
Cada comprimido contiene:
125,560 mg de lactosa monohidrato

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Perindopril TecniGen 4 mg comprimidos EFG: comprimidos de color blanco, de forma de cápsula y con ranura a ambos lados.

Perindopril TecniGen 8 mg comprimidos EFG: comprimidos de color blanco, redondos y con ranura en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión:

Tratamiento de la hipertensión

Insuficiencia cardiaca:

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca sintomática

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

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

Los pacientes con una activación intensa del sistema de renina-angiotensina-aldosterona (en particular, con hipertensión renovascular, depleción de sal o de volumen, descompensación cardiaca o hipertensión grave) 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 TecniGen 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 TecniGen (ver sección 4.4).

Si no se puede retirar el diurético, el tratamiento con Perindopril TecniGen se iniciará con una dosis de 2 mg. Hay que vigilar la función renal y el potasio sérico. La posología posterior de Perindopril TecniGen se ajustará de acuerdo con la respuesta de la presión arterial. En caso necesario, se reanudará el tratamiento diurético.

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

Insuficiencia cardiaca sintomática:

Se recomienda iniciar el tratamiento con Perindopril TecniGen, asociado a un diurético no ahorrador de potasio, a la digoxina, a un betabloqueante, o a una combinación de todos ellos, bajo la vigilancia estrecha del médico. Al principio, se recomienda administrar una dosis de 2 mg por la mañana, que se puede aumentar, en incrementos de 2 mg, en intervalos no menores de 2 semanas, 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 cardiaca 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 TecniGen 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 TecniGen (ver sección 4.4).

Ajuste posológico en la insuficiencia renal:

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

Cuadro 1: ajuste posológico en la insuficiencia renal

aclaramiento de creatinina (ml/min)	dosis recomendada
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg al día
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg al día

$15 < Cl_{CR} < 30$

2 mg en días alternos

Pacientes hemodializados *

$Cl_{CR} < 15$

2 mg en el día de la diálisis

* La depuración del perindoprilato durante la diálisis es de 70 ml/min. Los pacientes hemodializados deben ingerir la dosis después de la diálisis.

Ajuste posológico en la insuficiencia hepática:

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

Población pediátrica:

Se desconocen la eficacia y la inocuidad de uso para los niños, por lo que no se recomienda su uso pediátrico.

Forma de administración:

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

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al perindopril, a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6 o a cualquier otro IECA.
- Antecedentes de angioedema, asociados con el tratamiento previo con IECA.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestres de embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- El uso concomitante de Perindopril TecniGen con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal ($TFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ver secciones 4.5 y 5.1)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 cardiaca sintomática, con insuficiencia renal asociada y sin ella. Esta complicación se da sobre todo entre los pacientes con los grados más intensos de insuficiencia cardiaca, 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 cardiaca 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.

Estenosis aórtica y mitral / miocardiopatía hipertrófica:

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

Insuficiencia renal:

En caso de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min) hay que ajustar la dosis inicial de perindopril según el aclaramiento de creatinina del paciente (ver sección 4.2) y, luego, en función de la respuesta del paciente al tratamiento. La 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 .

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 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:

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

Pacientes tratados de forma concomitante con inhibidores de mTOR (ej. sirolimus, everolimus, temsirolimus) pueden tener mayor riesgo de angioedema (es decir, hinchazón de las vías respiratorias o lengua, con o sin afectación respiratoria) (ver sección 4.5)

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.

Raza:

Los IECA causan más angioedema entre los pacientes de raza negra que de 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. De forma característica, la tos no suele ser productiva sino pertinaz y remite tras suspender el tratamiento. La tos inducida por los IECA 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 TECNIGEN puede bloquear la formación de angiotensina II debido a la liberación compensadora de renina. Hay que interrumpir el tratamiento un día antes de la cirugía. Si ocurre hipotensión y se atribuye a este mecanismo, se puede corregir expandiendo la volemia.

Hiperpotasemia:

Se han observado elevaciones del potasio sérico de algunos pacientes tratados con IECA, incluido perindopril. Los pacientes con riesgo de hiperpotasemia son aquellos con insuficiencia renal, diabetes mellitus no controlada o en tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio; los pacientes tratados con otros medicamentos asociados con un aumento del potasio sérico (p. ej., heparina) también corren riesgo. Cuando se considere necesario el uso concomitante de los preparados mencionados, se recomienda la vigilancia periódica del potasio sérico.

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.

Embarazo:

No se debe iniciar ningún tratamiento con un IECA durante el embarazo. Excepto que se considere esencial continuar el tratamiento con los IECA, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los IECA, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Advertencia sobre alguno de los componentes:

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Diuréticos:

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

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

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

Litio:

Se han notificado incrementos reversibles en las concentraciones séricas del litio así como intoxicación durante la administración conjunta de litio más IECA. El uso concomitante de los diuréticos tiazídicos puede acentuar el riesgo de la intoxicación por el litio y aumentar el riesgo, ya de por sí elevado, de intoxicación por litio como consecuencia de los IECA. Se desaconseja el uso de perindopril más litio, pero si hubiera necesidad de administrar esta asociación, se vigilarán cuidadosamente los valores séricos del litio (ver sección 4.4)

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

La administración de antiinflamatorios no esteroideos puede reducir el efecto antihipertensivo de los IECA. Además, los AINE y los IECA ejercen un efecto aditivo sobre el incremento del potasio sérico y pueden deteriorar la función renal. De ordinario, estos efectos revierten. Rara vez se observa una insuficiencia renal aguda, sobre todo entre los pacientes con alteraciones de la función renal como los ancianos o los deshidratados.

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.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren

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

Antidiabéticos:

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

Acido acetilsalicílico, trombolíticos, betabloqueantes y nitratos:

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

Antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y anestésicos:

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

Simpaticomiméticos:

Los simpaticomiméticos pueden disminuir los efectos antihipertensivos de los IECA.

Racecadotril

Inhibidores de la ECA (p.ej. perindopril) son una causa conocida de angiodema. Este riesgo puede estar aumentado durante el uso concomitante con racecadotril (un medicamento utilizado para la diarrea aguda).

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

Los pacientes en tratamiento concomitante con inhibidores mTOR pueden tener un mayor riesgo de angiodema (ver sección 4.4)

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de los IECA durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). El uso de los IECA está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con IECA, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo.

Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con IECA y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a IECA durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia). (Ver también sección 5.3.)

Si se produce una exposición a IECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con IECAs deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 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.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

A veces pueden aparecer mareos o cansancio, hechos que deben tomarse en consideración a la hora de conducir o de utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

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

Muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100, <1/10); poco frecuentes (>1/1000, <1/100); raras (>1/10000, <1/1000); muy raras (<1/10000), incluidas las notificaciones aisladas.

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuentes: trastornos del estado de ánimo o del sueño

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: cefalea, mareos, vértigo, parestesia

Muy raros: confusión

Trastornos oculares:

Frecuentes: alteraciones visuales

Trastornos del oído y del laberinto:

Frecuentes: acúfenos

Trastornos cardiovasculares:

Frecuentes: hipotensión y efectos relacionados con la hipotensión

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

Trastornos vasculares:

Frecuencia no conocida: Fenómeno de Raynaud

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: tos, disnea

Poco frecuentes: broncospasmo

Muy raros: neumonía eosinófila, rinitis

Trastornos gastrointestinales:

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

Poco frecuentes: sequedad de boca

Muy raros: pancreatitis

Trastornos hepato biliares:

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

Lesiones de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: erupción, prurito

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

Rara: empeoramiento de la psoriasis

Muy raros: eritema multiforme

Trastornos del aparato locomotor:

Frecuentes: calambres musculares

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: insuficiencia renal

Muy raros: insuficiencia renal aguda

Trastornos del aparato reproductor y de la glándula mamaria:

Poco frecuentes: impotencia

Trastornos generales:

Frecuentes: astenia

Poco frecuentes: sudoración

Trastornos hematolinfáticos:

Muy raramente se han notificado descensos de la hemoglobina y del hematocrito, trombocitopenia, leucopenia y neutropenia, así como casos de agranulocitosis o pancitopenia. Entre los pacientes con carencia congénita de G-6PDH se han descrito casos muy raros de anemia hemolítica (ver sección 4.4)

Pruebas de laboratorio:

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

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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.

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 (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

Código ATC: C09A A04

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 bradiginina 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 bradiginina, 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.

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 cardiaca.

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 cardiaca:

Perindopril reduce el trabajo cardíaco al disminuir la precarga y la poscarga.

Los estudios sobre pacientes con insuficiencia cardiaca 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.

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.

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

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

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

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia.

Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir 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

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

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

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

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

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

El perindopril no se acumula después de su administración repetida.

La eliminación del perindoprilato disminuye entre los ancianos y entre los pacientes con insuficiencia cardiaca 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.

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

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

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

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

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
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No aplicable

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

4 mg: Conservar por debajo de 30°C.
8 mg: No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Perindopril TecniGen se presenta en blister de PA-ALU-PVC/ALU.
Cada envase contiene 30 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

TECNIMEDE ESPAÑA INDUSTRIA FARMACEUTICA, S.A.
Avda. de Bruselas, 13, 3º D.Edificio América. Polígono Arroyo de la Vega,
28108 Alcobendas, España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Perindopril TecniGen 4 mg comprimidos EFG: 72.240
Perindopril TecniGen 8 mg comprimidos EFG: 72.239

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

Mayo 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2019