

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Perindopril Teva 4 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipientes con efecto conocido: cada comprimido contiene 55,00 mg de lactosa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Los comprimidos son blancos, con forma de cápsula, sin recubrimiento, biconvexos y con “P4” grabado en una cara del comprimido y lisos por la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión

Tratamiento de la hipertensión

Insuficiencia cardiaca

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca sintomática

Enfermedad arterial coronaria estable

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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

Hipertensión

Perindopril Teva se puede utilizar en monoterapia o en combinación con otros grupos de tratamiento antihipertensivo (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 renina-angiotensina-aldosterona (en particular, hipertensión renovascular, depleción de sal y/ 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 médica.

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 Teva puede aparecer hipotensión sintomática, esto es más probable en pacientes que reciben tratamiento concomitante con diuréticos. Por eso, se recomienda cautela, pues estos pacientes pueden presentar una pérdida de volumen y/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 Teva (ver sección 4.4).

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

Se recomienda iniciar el tratamiento con Perindopril Teva, generalmente asociado a un diurético no ahorrador de potasio y/o a digoxina y/o a un betabloqueante, bajo la vigilancia estrecha del médico con una dosis inicial recomendada de 2 mg por la mañana. Esta dosis se puede aumentar, en incrementos de 2 mg, en intervalos no menores de 2 semanas, hasta 4 mg una vez al día, si se tolera. El ajuste posológico se basará en la respuesta clínica de cada paciente.

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

Antes de comenzar el tratamiento con Perindopril Teva 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; pacientes con hipovolemia, o pacientes que han estado recibiendo tratamiento con diuréticos de forma enérgica. Debe vigilarse estrechamente la presión arterial, la función renal y el potasio sérico, tanto antes como durante el tratamiento con Perindopril Teva (ver sección 4.4).

Enfermedad arterial coronaria estable:

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

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

Ajuste posológico en la insuficiencia renal

La posología de los pacientes con insuficiencia renal deberá basarse 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 * $Cl_{CR} < 15$	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

No se ha establecido la seguridad y eficacia de perindopril en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Vía oral.

Se recomienda tomar Perindopril Teva comprimidos una vez al día, por la mañana, antes del desayuno. Los comprimidos deben tragarse enteros con un vaso de agua.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a cualquier otro inhibidor de la ECA o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Antecedentes de angioedema, asociados con el tratamiento previo con un inhibidor de la ECA.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- El uso concomitante de Perindopril Teva 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).

Uso concomitante de sacubitril/valsartán. El tratamiento con perindopril no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán (ver las secciones 4.4 y 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Enfermedad arterial coronaria estable

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

Hipotensión

Los inhibidores de la ECA pueden inducir una caída de la presión arterial. Los pacientes con hipertensión no complicada rara vez sufren hipotensión sintomática y ésta es más probable que ocurra en 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 en los pacientes con mayor 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, debe colocarse al paciente en decúbito supino y, si procede, administrar una perfusión de suero fisiológico por vía intravenosa. La respuesta hipotensora pasajera no contraindica la administración de nuevas dosis, que de ordinario suelen administrarse sin problemas una vez que ha aumentado la presión arterial tras la expansión del volumen.

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

Estenosis de la válvula aórtica y mitral / miocardiopatía hipertrófica

Como ocurre con otros inhibidores de la ECA, Perindopril Teva debe administrarse con precaución a pacientes con estenosis de la válvula mitral y obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo, tales como estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica.

Insuficiencia renal

En caso de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min) hay que reajustar 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 para estos pacientes (ver sección 4.8).

La hipotensión que sigue al comienzo del tratamiento con inhibidores de la ECA en los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática puede mermar más aún la función renal. En esta situación se han descrito casos de insuficiencia renal aguda, normalmente reversible.

Se han observado elevaciones de la urea en sangre y de la creatinina en el suero que, de ordinario, revierten al retirar el tratamiento en algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria de un riñón, tratados con inhibidores de la ECA. Esto es especialmente probable en pacientes con insuficiencia renal. Si hay hipertensión renovascular, el riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal aumenta. El tratamiento de estos pacientes debe iniciarse con una estrecha vigilancia médica; se administrarán dosis bajas y se ajustará cuidadosamente la posología. Como el tratamiento con diuréticos puede agravar las circunstancias anteriores, se debe retirar y vigilar la función renal durante las primeras semanas del tratamiento con Perindopril Teva.

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 cuando se ha administrado Perindopril Teva junto con un diurético. Este hecho afecta más a los pacientes con insuficiencia renal conocida. Puede requerirse reducir la dosis y/o suspender el diurético y/o Perindopril Teva.

Pacientes en Hemodiálisis

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

Trasplante de riñón

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

Hipersensibilidad/angioedema

Se han notificado casos raros de angioedema de la cara, extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y/o laringe entre pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido Perindopril Teva (ver sección 4.8). Esto puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento. En estas circunstancias, deberá retirarse de

inmediato Perindopril Teva 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 son útiles para aliviar 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 deberá aplicar enseguida un tratamiento urgente. Este puede consistir en la administración de adrenalina y/o el mantenimiento de la permeabilidad de la vía respiratoria. El paciente debe estar bajo vigilancia médica estrecha hasta que los síntomas hayan remitido de forma completa y sostenida.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina producen mayor tasa de angioedema entre las personas negras que entre las de otras razas.

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

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

El uso concomitante de IECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (por ejemplo, hinchazón de las vías respiratorias o lengua, con o sin insuficiencia respiratoria) (ver sección 4.5). Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina en un paciente que ya esté tomando un IECA.

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

En raras ocasiones, los pacientes que reciben inhibidores de la ECA durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano han sufrido reacciones anafilactoides peligrosas para la vida. Estas reacciones se evitaron suspendiendo temporalmente el tratamiento con el inhibidor de la ECA antes de cada aféresis.

Reacciones anafilácticas durante la desensibilización

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

Insuficiencia hepática

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

Neutropenia/Agranulocitosis/Trombocitopenia/Anemia

Entre los pacientes tratados con inhibidores de la ECA se han notificado casos de neutropenia/ agranulocitosis, trombocitopenia y anemia. La neutropenia rara vez afecta a los pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones. El perindopril se debe utilizar con extrema precaución en pacientes con colagenosis, en tratamiento con inmunosupresores, en tratamiento con 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 pocas ocasiones, no respondieron al tratamiento antibiótico intensivo. Cuando se administre perindopril a estos pacientes, se recomienda vigilar periódicamente el recuento leucocítico y advertirles para que notifiquen cualquier signo de infección.

Raza

Los inhibidores de la ECA causan mayor tasa de angioedema entre los pacientes de raza negra que de otras razas.

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

Tos

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

Cirugía / Anestesia

En pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que inducen hipotensión, Perindopril Teva puede bloquear la formación de angiotensina II debido a la liberación compensadora de renina. Deberá que interrumpirse el tratamiento un día antes de la cirugía. Si ocurre hipotensión y se atribuye a este mecanismo, se puede corregir expandiendo la volemia.

Potasio en sangre

Se han observado elevaciones del potasio sérico de algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido perindopril. Los pacientes con riesgo de hiperpotasemia son aquellos con insuficiencia renal, diabetes mellitus no controlada, hipoaldosteronismo.

Los IECA pueden causar hiperpotasemia porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en pacientes con función renal normal. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal y/o en pacientes que toman suplementos de potasio (incluidos los sustitutos de la sal), diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), o aquellos pacientes tomando otros medicamentos asociados con el aumento del potasio en sangre (por ejemplo, heparina, trimetoprima o cotrimoxazol, también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol) y en especial antagonistas de la aldosterona o bloqueadores del receptor de la angiotensina, se puede dar hiperpotasemia. Los diuréticos ahorradores de potasio y los bloqueadores de los receptores de angiotensina se deben usar con precaución en pacientes que reciben IECA, y se debe controlar la función renal y el potasio en sangre (ver sección 4.5). Cuando se considere necesario el uso concomitante de los preparados mencionados, se recomienda la vigilancia periódica del potasio sérico.

Pacientes diabéticos

En pacientes diabéticos tratados con agentes antidiabéticos orales o insulina deberá vigilarse estrechamente el control glucémico durante el primer mes de tratamiento con un inhibidor de la ECA (ver sección 4.5.).

Litio

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

Embarazo

Durante el embarazo no deberá iniciarse un tratamiento con inhibidores de la ECA. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con un inhibidor de la ECA, las pacientes que planeen un embarazo deberán cambiar a un tratamiento alternativo con un antihipertensivo que tenga un perfil de seguridad establecido para uso en embarazo. Si se confirma un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA y si se considera adecuado, deberá iniciarse un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6)

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.

Excipiente(s)

Lactosa

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema

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

El uso concomitante de IECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

Diuréticos

Los pacientes tratados con diuréticos y, en particular, aquellos con disminución de la volemia y/o del contenido de sal, pueden experimentar un descenso excesivo de la presión arterial tras iniciar el tratamiento con un inhibidor de la ECA. La posibilidad de efectos hipotensores 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 sustitutos de la sal que contienen potasio

Aunque 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 o los sustitutos de la sal que contienen potasio puede conducir a un aumento significativo del potasio sérico. Además, se debe tener cuidado cuando perindopril se administra de forma conjunta con otros medicamentos que aumentan el potasio en sangre, como trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que se sabe que trimetoprima actúa como diurético ahorrador de potasio como amilorida. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de perindopril con los medicamentos mencionados anteriormente.

Si estuviera indicado el uso concomitante debido a una hipopotasemia confirmada, debe utilizarse con precaución y bajo vigilancia frecuente del potasio sérico.

Ciclosporina

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

Heparina

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

Litio

Se han notificado incrementos reversibles en las concentraciones séricas del litio así como toxicidad durante la administración conjunta de litio con inhibidores de la ECA. El uso concomitante de los diuréticos tiazídicos puede aumentar el riesgo de la toxicidad por el litio y aumentar el riesgo, ya de por sí elevado, de toxicidad por litio como consecuencia de los inhibidores de la ECA. No se recomienda 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).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluida la aspirina en dosis ≥ 3 g/día

La administración de antiinflamatorios no esteroideos puede reducir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA. Además, los AINEs y los inhibidores de la ECA ejercen un efecto aditivo sobre el incremento del potasio sérico y pueden deteriorar la función renal. Estos efectos son normalmente reversibles. Rara vez se produce una insuficiencia renal aguda, sobre todo entre los pacientes con la función renal comprometida como los ancianos o los deshidratados.

Antihipertensivos y vasodilatadores

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

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

Agentes antidiabéticos

En los estudios epidemiológicos se indica que la administración concomitante de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos (insulina, agentes hipoglucemiantes 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/o los nitratos.

Antidepresivos tricíclicos/ Antipsicóticos / Anestésicos

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

Simpaticomiméticos

Los simpaticomiméticos pueden disminuir los efectos antihipertensivos de los inhibidores de la ECA.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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

Embarazo

La evidencia epidemiológica con respecto al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con un inhibidor de la ECA, las pacientes que planeen un embarazo deberán cambiar a un tratamiento alternativo con un antihipertensivo que tenga un perfil de seguridad establecido para uso en embarazo. Si se confirma un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA y si se considera adecuado, deberá iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a un tratamiento con un inhibidor del ECA durante el segundo y tercer trimestres induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hipercaliemia) (ver sección 5.3.). Si se produce la exposición a un inhibidor de la ECA durante el segundo trimestre del embarazo, se recomienda un estudio ecográfico de la función renal y del cráneo. Los recién nacidos cuyas madres hayan tomado inhibidores de la ECA deberán ser observados estrechamente en cuanto a hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

Debido a que no hay información disponible con respecto al uso de perindopril durante la lactancia, no se recomienda el uso de perindopril y son preferibles tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos, especialmente mientras amamante a un recién nacido o prematuro.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Ocasionalmente pueden aparecer mareos o cansancio, hechos que deben tomarse en consideración a la hora de conducir vehículos o de utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Se han observado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con perindopril y seguidamente se clasifican por orden 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).

Exploraciones complementarias:

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

Trastornos cardíacos:

Frecuentes: hipotensión y efectos relacionados con la hipotensión

Muy raras: 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 de la sangre y del sistema linfático:

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

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: cefalea, mareos, vértigo, parestesia

Muy raras: confusión

Trastornos oculares:

Frecuentes: alteraciones visuales

Trastornos del oído y del laberinto:

Frecuentes: acúfenos

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: tos, disnea

Poco frecuentes: broncospasmo

Muy raras: neumonía eosinófila, rinitis

Trastornos gastrointestinales:

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

Poco frecuentes: sequedad de boca

Muy raras: pancreatitis

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: insuficiencia renal

Muy raras: insuficiencia renal aguda

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: erupción, prurito

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

Raras: Empeoramiento de la psoriasis

Muy raras: eritema multiforme

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: calambres musculares

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: astenia

Poco frecuentes: sudoración

Trastornos hepatobiliares:

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

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Poco frecuentes: impotencia

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuentes: trastornos del estado de ánimo o del sueño

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, angioedema en 3 pacientes y paro cardíaco repentino en 1 paciente. Un mayor número de pacientes tratados con perindopril 6,0% (n=366) abandonó el tratamiento debido a tos, hipotensión u otra tolerancia 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 adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, [https:// www.notificaram.es](https://www.notificaram.es).

4.9. Sobredosis

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

El tratamiento recomendado de la sobredosis es la perfusión intravenosa de suero fisiológico. Si se produce hipotensión, deberá colocarse al paciente en posición de shock. En caso de estar disponible, también puede considerarse el tratamiento con una perfusión de angiotensina II y/o catecolaminas intravenosas. Perindopril puede eliminarse de la circulación general por hemodiálisis (ver sección 4.4). En caso de bradicardia resistente al tratamiento está indicado la utilización de un marcapasos. Deben controlarse continuamente las constantes vitales, los electrolitos séricos y las concentraciones de creatinina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la ECA, código ATC: C09A A04.

Mecanismo de acción

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, el vasodilatador bradisinina 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 bradisinina, la inhibición de la ECA también aumenta la actividad de los sistemas circulantes y locales de calicreína-cinina (y, en consecuencia, también la activación del sistema de prostaglandinas). Es posible que este mecanismo contribuya al efecto hipotensor de los inhibidores de la ECA y es parcialmente responsable de algunos de sus 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, grave; se observa un descenso de las presiones arteriales sistólica y diastólica en decúbito supino y en bipedestación.

El perindopril reduce la resistencia vascular periférica, con lo que disminuye la presión arterial. En consecuencia, el flujo sanguíneo periférico se eleva y no se modifica la frecuencia 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 inhibidor de la ECA más una tiazida también reduce el riesgo de hipopotasemia inducido por el tratamiento diurético.

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.

Insuficiencia cardíaca

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

Los estudios sobre pacientes con insuficiencia cardíaca han revelado:

- descenso de las presiones de llenado de ambos ventrículos,
- disminución de la resistencia vascular periférica total,
- aumento del gasto cardíaco y mejora del índice cardíaco.

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

Pacientes con enfermedad arterial 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 (n=6.110) o placebo (n=6.108).

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

El criterio principal de eficacia fue una variable combinada compuesta por mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y/o paro cardíaco con reanimación satisfactoria. El tratamiento con 8 mg de

perindopril una vez al día, consiguió una reducción absoluta significativa de 1,9% (reducción del riesgo relativo del 20%, 95%IC [9,4; 28,61 – p<0,001) en la variable principal.

En los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y/o revascularización, se observó una reducción absoluta del 2,2%, en la variable principal en comparación con el placebo, que se correspondió con una reducción del riesgo relativo del 22,4% (95%IC [12,0; 31,61 – p<0,001).

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de perindopril en niños y adolescentes menores de 18 años.

En un estudio clínico abierto, no comparativo, realizado en 62 niños hipertensos de edad comprendida entre 2 y 15 años con una tasa de filtración glomerular > 30 ml/min/1,73 m², los pacientes recibieron una dosis media de perindopril de 0,07 mg/kg. La dosis fue individualizada de acuerdo al perfil del paciente y la respuesta de la presión arterial hasta una dosis máxima de 0,135 mg/kg/día.

59 pacientes completaron el periodo de 3 meses y 36 completaron el periodo de extensión del estudio, es decir, fueron seguidos al menos 24 meses (duración media del estudio: 44 meses).

La presión arterial sistólica y diastólica se mantuvo estable desde la inclusión hasta la última valoración en pacientes previamente tratados con otros tratamientos antihipertensivos, y descendió en pacientes sin tratamiento previo.

Más del 75% de los niños tuvieron una presión arterial sistólica y diastólica por debajo del percentil 95 en su última valoración.

La seguridad fue coherente con el perfil de seguridad conocido de perindopril.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral, el perindopril se absorbe de forma rápida y su concentración máxima se alcanza antes de una hora. La biodisponibilidad alcanza 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 Teva debe administrarse por vía oral en una sola toma matutina diaria, antes del desayuno.

Distribución

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

Eliminación

El perindoprilato se excreta en la orina y la semivida de la fracción no ligada es aproximadamente 3-5 horas. La disociación del perindoprilato unido a la enzima convertora 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.

Poblaciones especiales

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

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

La cinética del perindopril se modifica en pacientes con 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 también 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 ha observado 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 posnatal.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina (E460)

Lactosa, anhidra

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio (E572)

Almidón de maíz

6.3. Periodo de validez

Lámina de aluminio recubierta por una película de PVC/VMCH:

36 meses

Después de la primera apertura del sobre:

30 días

Blisters de Aluminio-Aluminio:

24 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

Lámina de aluminio recubierta por una película de PVC/VMCH:

Mantener el blíster en el sobre en el embalaje exterior para protegerlo de la humedad.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Usar en 30 días tras la apertura.

Blisters aluminio-aluminio:

Mantener el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la humedad.

No conservar a temperatura superior a 25°C

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Perindopril Teva 4 mg comprimidos están envasados en una lámina de aluminio recubierta por una película de PVC/VMCH transparente e incolora.

Los blíster se acondicionan en sobres de aluminio junto con un cartucho de gel de sílice (desecante). Los sobres sellados se acondicionan en estuches de cartón.

Perindopril Teva 4 mg comprimidos también están envasados en blisters aluminio-aluminio.

Perindopril Teva 4 mg comprimidos está disponible en los siguientes tamaños de envase: 14, 15, 30, 60, 90 y 120.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.

C/ Anabel Segura, 11, Edificio Albatros B, 1ª planta, Alcobendas
28108 Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

69568

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

Febrero 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2019