

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Perindopril Mariper 4 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 60,4 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos blancos o casi blancos, ovales, , ligeramente biconvexos, ranurados en una cara y con bordes biselados. 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.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Hipertensión:

Perindopril 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 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.

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia cardíaca sintomática:

Se recomienda iniciar el tratamiento con perindopril, en general asociado a un diurético no ahorrador de potasio, a la digoxina, a un betabloqueante, 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 cardíaca grave y en los considerados de alto riesgo (pacientes con insuficiencia renal y tendencia a los trastornos electrolíticos, pacientes en tratamiento simultáneo con diuréticos y/o con vasodilatadores).

Antes de comenzar el tratamiento con perindopril deben corregirse, en la medida de lo posible, las alteraciones de los pacientes con alto riesgo de hipotensión sintomática, es decir, aquellos con depleción salina, con hiponatremia o sin ella; con hipovolemia, o tratados simultáneamente con diuréticos de forma enérgica. Conviene vigilar de cerca la presión arterial, la función renal y el potasio sérico, tanto antes como durante el tratamiento con perindopril 4 mg (ver sección 4.4).

Enfermedad coronaria estable:

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

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con insuficiencia renal:

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

Tabla 1: Ajuste posológico en la insuficiencia renal

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

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

Pacientes con insuficiencia hepática:

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

Población pediátrica:

No se ha establecido todavía la eficacia y la seguridad de uso para los niños y los adolescentes menores de 18 años. Los datos actuales disponibles se describen en la sección 5.1 pero no se pueden hacer recomendaciones en posología. Por eso, no se recomienda su uso en este grupo de pacientes.

Forma de administración

Vía oral.

Se recomienda tomar perindopril una vez al día por la mañana antes de una comida.

La dosis debe individualizarse de acuerdo al perfil del paciente (ver sección 4.4) y la respuesta a la presión sanguínea.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a algún 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 IECA (ver sección 4.4).
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver las secciones 4.4 y 4.6).
- El uso concomitante de perindopril con medicamentos que contengan aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).
- Uso concomitante de sacubitril/valsartán. El tratamiento con Perindopril Krka antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán (ver secciones 4.4 y 4.5).
- Tratamientos extracorpóreos que provoquen el contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente (véase el apartado 4.5);
- Estenosis bilateral significativa de la arteria renal o estenosis de la arteria hacia un solo riñón en funcionamiento (ver sección 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Enfermedad coronaria estable:

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

Hipotensión:

Los inhibidores de la ECA pueden inducir una caída de la presión arterial. Los pacientes con hipertensión no complicada rara vez sufren hipotensión sintomática; ésta afecta principalmente a los pacientes con disminución de la volemia debida, por ejemplo, al tratamiento diurético, la restricción de sal en la dieta, la diálisis, la diarrea o los vómitos o bien con una hipertensión grave dependiente de la renina (ver las secciones 4.5 y 4.8). Se ha observado hipotensión sintomática entre los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, con insuficiencia renal asociada y sin ella. Esta complicación se da sobre todo entre los pacientes con los grados más intensos de insuficiencia cardíaca, que se reflejan en la administración de dosis altas de los diuréticos de asa, la hiponatremia o la insuficiencia renal funcional. El inicio del tratamiento y el ajuste posológico se deben vigilar cuidadosamente cuando el paciente corre más riesgo de hipotensión sintomática (ver las secciones 4.2 y 4.8). Estas mismas consideraciones rigen para los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, para quienes el descenso exagerado de la presión arterial podría ocasionar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si aparece hipotensión, hay que colocar al paciente en decúbito supino y, si procede, administrar una infusión de suero fisiológico por vía intravenosa de una solución de 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9 %). La respuesta hipotensora pasajera no contraindica la administración de nuevas dosis, que normalmente suelen aplicarse sin problemas, una vez que ha aumentado la presión arterial tras la expansión del volumen.

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

Bloqueo Dual del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de los inhibidores-ECA, antagonistas del receptor angiotensina II o aliskireno aumentan el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y descenso de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual de SRAA mediante el uso combinado de inhibidores-ECA, antagonistas del receptor angiotensina II o aliskireno (ver secciones 4.5 y 5.1).

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

Los inhibidores-ECA y los antagonistas del receptor de angiotensina II no se deben usar de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Estenosis aórtica y mitral / miocardiopatía hipertrófica:

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

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

Asimismo, se han comunicado elevaciones de la urea en sangre y de la creatinina en el suero normalmente reversibles al retirar el tratamiento entre algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria renal de un riñón, tratados con los inhibidores de la ECA. Así sucede, sobre todo, entre pacientes con insuficiencia renal. Si hay hipertensión renovascular, el riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal aumenta. El tratamiento de estos pacientes debe iniciarse con una estrecha vigilancia médica; se administrarán dosis bajas y se ajustará cuidadosamente la posología. Como el tratamiento con diuréticos puede agravar las circunstancias anteriores, conviene retirarlo y vigilar la función renal durante las primeras semanas del tratamiento con perindopril.

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

Hemodiálisis:

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

Trasplante de riñón:

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

Hipersensibilidad y angioedema:

Se han notificado casos raros de angioedema de la cara, extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y laringe entre pacientes tratados con los inhibidores de la ECA, incluido perindopril (ver sección 4.8). El angioedema puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento. En estas circunstancias, hay que retirar de inmediato perindopril y emprender la vigilancia pertinente, que se mantendrá hasta la remisión completa de los síntomas. Cuando la tumefacción se limite a la cara y a los labios, el problema suele remitir sin tratamiento, aunque los antihistamínicos alivian los síntomas.

El angioedema asociado con edema de laringe puede resultar mortal. Cuando se afectan la lengua, la glotis o la laringe, y cabe el riesgo de obstrucción respiratoria, se aplicará enseguida un tratamiento urgente, que puede consistir en la administración de adrenalina o el mantenimiento de la permeabilidad de la vía respiratoria. El paciente precisa una vigilancia médica estrecha hasta que los síntomas hayan remitido de forma completa y sostenida.

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

Se ha notificado muy raramente angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Estos pacientes presentaban dolor abdominal (con o sin náuseas 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 diagnóstico diferencial de los pacientes que reciben inhibidores de la ECA y que presentan dolor abdominal.

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 secciones 4.3 y 4.5).

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

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

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

Reacciones anafilácticas durante la desensibilización:

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

Insuficiencia hepática:

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

Neutropenia/agranulocitosis/trombocitopenia/anemia:

Entre los pacientes tratados con los inhibidores de la ECA se han descrito casos de neutropenia o agranulocitosis, trombocitopenia y anemia. La neutropenia rara vez afecta a los pacientes con función renal normal y sin ninguna complicación. El perindopril se debe utilizar con sumo cuidado si el paciente presenta una colagenosis, recibe tratamiento con inmunosupresores, alopurinol o procainamida, o reúne una combinación de estos factores, sobre todo si sufre insuficiencia renal. Algunos de estos pacientes han presentado infecciones graves que, en casos aislados, no respondieron al tratamiento antibiótico intensivo. Cuando se administre perindopril a estos pacientes se recomienda vigilar periódicamente el recuento leucocítico y advertirles para que notifiquen cualquier signo de infección (por ej. dolor de garganta, fiebre).

Raza:

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

Tos:

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

Cirugía y anestesia:

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

Potasio sérico:

Los IECA pueden causar hiperpotasemia porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en pacientes con función renal normal. Los factores de riesgo para desarrollar hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (>70 años), diabetes mellitus, acontecimientos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica y uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio; o aquellos pacientes tratados con otros medicamentos asociados con un aumento del potasio sérico (p. ej., heparina, trimetoprima o co-trimoxazol también conocido como trimetoprim/sulfametoxazol y en especial antagonistas de la aldosterona o bloqueadores del receptor de la angiotensina).

La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, algunas veces mortales. Los diuréticos ahorradores de potasio, los bloqueadores de los receptores de angiotensina y los agentes mencionados anteriormente 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).

Pacientes diabéticos:

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

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).

Aldosteronismo primario

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

Lactosa

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

Embarazo

No debe iniciarse durante el embarazo el tratamiento con inhibidores de la ECA. A menos que la continuación del tratamiento con un IECA se considere indispensable, las pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se confirma el embarazo, el tratamiento con

inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente, y, si se considera adecuado, debe iniciarse un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los datos de ensayos clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores-ECA, antagonistas del receptor angiotensina II o aliskireno 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 sistema renina-angiotensina-aldosterona (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Medicamentos inductores de hiperpotasemia

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

Uso concomitante contraindicado (ver sección 4.3):

Aliskiren

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

Tratamientos extracorpóreos:

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

Sacubitril/valsartán

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

Uso concomitante no recomendado (ver sección 4.4):

Aliskiren:

En pacientes que no presentan diabetes o insuficiencia renal, riesgo de hiperpotasemia, empeoramiento de la función renal y aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Terapia concomitante con inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina:

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

limitarse a casos definidos individualmente con monitorización estrecha de la función renal, niveles de potasio y tensión arterial.

Estramustina:

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

Cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol):

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

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

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

Litio:

Se han notificado incrementos reversibles en las concentraciones séricas del litio así como toxicidad durante la administración conjunta de litio con los IECA. Se desaconseja el uso de perindopril con litio, pero si hubiera necesidad de administrar esta asociación, se vigilarán cuidadosamente los valores séricos del litio (ver sección 4.4).

Uso concomitante que requiere precaución especial:

Agentes antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales):

Estudios epidemiológicos sugieren que la administración concomitante de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales) pueden potenciar el efecto de disminución de la glucosa en sangre con riesgo de hipoglucemia. Este efecto parece ser más probable durante las primeras semanas del tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal.

Baclofeno:

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

Diuréticos no ahorradores de potasio:

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

En hipertensión arterial, cuando un tratamiento previo con diuréticos puede haber ocasionado hipovolemia/ hiponatremia, o se debe interrumpir el diurético antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor de la ECA, en cuyo caso, se podrá posteriormente readministrar un diurético no ahorrador de

potasio; o se debe iniciar el tratamiento con el inhibidor de la ECA con una dosis baja e ir aumentándola progresivamente.

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

Diuréticos ahorradores de potasio (eplerenona, espironolactona):

Con eplerenona o espironolactona a dosis entre 12,5 mg a 50 mg por día y con dosis bajas de inhibidores de la ECA:

En el tratamiento de insuficiencia cardiaca de clase II o IV (NYHA) con una fracción de eyección < 40%, y previamente tratada con inhibidores de la ECA y diuréticos del asa, riesgo de hiperpotasemia, potencialmente letal, especialmente en caso de incumplimiento de las recomendaciones de prescripción en esta asociación.

Antes de iniciar la asociación, comprobar la ausencia de hiperpotasemia e insuficiencia renal

Se recomienda una estrecha supervisión de la potasemia y la creatinemia en el primer mes de tratamiento una vez a la semana al principio y, después mensualmente.

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

La administración de inhibidores de la ECA de forma simultánea con antiinflamatorios no esteroideos (p.ej. ácido acetil salicílico a dosis antiinflamatoria, inhibidores de la COX-2 y antiinflamatorios no esteroideos no selectivos), puede reducir el efecto antihipertensivo. 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 ancianos. 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.

Medicamentos que aumentan el riesgo de angiodema:

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

Uso concomitante que requiere algún tipo de precaución:

Antihipertensivos y vasodilatadores:

El uso concomitante de estos preparados puede potenciar los efectos hipotensores del perindopril. La administración simultánea de nitroglicerina y de otros nitratos, u otros vasodilatadores, puede reducir todavía más la presión arterial.

Gliptinas (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina vildagliptina):

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

Antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y anestésicos

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

Simpaticomiméticos

Los simpaticomiméticos pueden disminuir los efectos antihipertensivos de los IECA.

Oro

Raramente se han comunicado reacciones nitritoides (los síntomas incluyen enrojecimiento facial, náuseas, 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

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

Heparina

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

No hubo efectos sobre la función reproductiva o la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Perindopril no tiene influencia directa o esta es insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, pero en 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.

4.8. Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de perindopril es coherente con el perfil de seguridad de los inhibidores de la ECA:

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

b. Listado tabulado de reacciones adversas

Se han descrito las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con perindopril (número de pacientes que se espera que experimenten la reacción); seguidamente se clasifican por orden de frecuencia:

Muy frecuentes (>1/10);

Frecuentes (>1/100, <1/10);

Poco frecuentes (>1/1000, <1/100);

Raras (>1/10000, <1/1000);

Muy raras (<1/10000);

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan de mayor a menor severidad.

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

	Hiponatremia	Poco frecuente*
Trastornos psiquiátricos	Alteraciones del estado de ánimo	Poco frecuente
	Alteraciones del sueño	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Frecuente
	Cefalea	Frecuente
	Parestesia	Frecuente
	Vértigo	Frecuente
	Somnolencia	Poco frecuente*
	Síncope	Poco frecuente*
	Confusión	Muy rara
Trastornos oculares	Alteraciones visuales	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos	Frecuente
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Poco frecuente*
	Taquicardia	Poco frecuente*
	Angina de pecho (ver sección 4.4)	Muy rara
	Arritmia	Muy rara
	Infarto de miocardio, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en los pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4)	Muy rara
Trastornos vasculares	Hipotensión (y efectos relacionados con la hipotensión)	Frecuente
	Vasculitis	Poco frecuente*
	Ictus posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4)	Muy rara
	Fenómeno de Raynaud	No conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Frecuente
	Disnea	Frecuente
	Broncoespasmo	Poco frecuente
	Neumonía eosinofílica	Muy rara
	Rinitis	Muy rara
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Frecuente
	Estreñimiento	Frecuente

	Diarrea	Frecuente
	Disgeusia	Frecuente
	Dispepsia	Frecuente
	Náuseas	Frecuente
	Vómitos	Frecuente
	Sequedad de boca	Poco frecuente
	Pancreatitis	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis citolítica o colestásica (ver sección 4.4)	Muy rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Frecuente
	Erupción	Frecuente
	Urticaria (ver sección 4.4)	Poco frecuente
	Angioedema de la cara, extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y/o laringe, (ver sección 4.4)	Poco frecuente
	Reacciones de fotosensibilidad	Poco frecuente*
	Penfigoide	Poco frecuente*
	Hiperhidrosis	Poco frecuente
	Eritema multiforme	Muy rara
	Empeoramiento de la psoriasis	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	Muy rara
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Frecuente
	Dolor torácico	Poco frecuente*
	Malestar general	Poco frecuente*
	Edema periférico	Poco frecuente*
	Pirexia	Poco frecuente*
Exploraciones complementarias	Urea elevada en sangre	Poco frecuente*
	Creatinina elevada en sangre	Poco frecuente*
	Bilirrubina elevada en sangre	Rara

	Enzimas hepáticos aumentados	Rara
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Caída	Poco frecuente*

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

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

Ensayos clínicos:

Durante el periodo de aleatorización del estudio EUROPA, sólo se recogieron reacciones adversas graves. Pocos pacientes experimentaron reacciones adversas graves: 16 (0,3%) de los 6122 pacientes tratados con perindopril y 12 (0,2%) de los 6107 pacientes del grupo placebo. Entre los pacientes tratados con perindopril, se observó hipotensión en 6 pacientes, angiodema en 3 pacientes y paro cardíaco repentino en 1 paciente. Un mayor número de pacientes tratados con perindopril 6,0% (n=366) abandonó el tratamiento debido a tos, hipotensión u otra intolerancia en comparación con el grupo placebo, 2,1% (n=129).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación: Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Se dispone de datos limitados sobre la sobredosis 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.

Tratamiento

El tratamiento recomendado de la sobredosis consiste en la infusión intravenosa de una solución de 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9 %). Si ocurre hipotensión, se colocará al paciente en posición de shock. Si se dispone de angiotensina II y de catecolaminas se pueden infundir por vía intravenosa. Para eliminar el perindopril de la circulación general se recurre a la hemodiálisis (ver sección 4.4). La bradicardia rebelde al tratamiento exige la colocación de un marcapasos. Hay que vigilar en todo momento las constantes vitales, los electrolitos séricos y las concentraciones de creatinina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

El perindopril es un inhibidor de la enzima que transforma la angiotensina I en angiotensina II (enzima convertidora de la angiotensina, ECA). La enzima convertidora, o cinasa, es una exopeptidasa que transforma la angiotensina I en la sustancia vasoconstrictora angiotensina II y descompone, asimismo, la sustancia vasodilatadora bradicinina en su heptapéptido inactivo. La inhibición de la ECA determina un descenso de la angiotensina II plasmática que aumenta la actividad plasmática de la renina (por inhibición del circuito de retroalimentación negativa de liberación de renina) y disminuye la secreción de aldosterona. Como la ECA inactiva la bradicinina, su inhibición también aumenta la actividad de los sistemas circulantes y locales de caliceína-cinina (y, en consecuencia, del sistema de prostaglandinas). Es posible que este mecanismo contribuya al efecto hipotensor de los IECA y responda, en parte, de algunos efectos secundarios (p. ej., tos).

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

Efectos farmacodinámicos

Hipertensión

El perindopril actúa sobre todos los tipos de hipertensión: leve, moderada y grave; se observa un descenso de las presiones arteriales sistólica y diastólica en decúbito supino y en bipedestación. El perindopril reduce las resistencias vasculares periféricas, con lo que disminuye la presión arterial. En consecuencia, el flujo sanguíneo periférico se eleva y no se modifica la frecuencia cardíaca.

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

La máxima actividad antihipertensiva se alcanza de 4 a 6 horas después de administrar una dosis única y se mantiene durante al menos 24 horas: los efectos mínimos se corresponden con el 87- 100% de los máximos.

La presión arterial desciende con rapidez. Si el paciente responde, la normalización se obtiene antes de un mes y se mantiene sin que aparezca taquifilaxia.

La retirada del tratamiento no induce ningún efecto de rebote.

El perindopril reduce la hipertrofia ventricular izquierda.

El perindopril posee efectos vasodilatadores probados para la especie humana; mejora la elasticidad de las grandes arterias y reduce la relación media: luz de las pequeñas arterias.

Cuando se administra tratamiento adyuvante con un diurético tiazídico se obtiene un efecto aditivo de tipo sinérgico. La asociación de un IECA más una tiazida también reduce el riesgo de hipopotasemia inducido por el tratamiento diurético.

Insuficiencia cardíaca:

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.

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.

Eficacia clínica y seguridad

Pacientes con enfermedad coronaria estable

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

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

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

El criterio principal de eficacia fue una variable combinada compuesta por mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y/o paro cardíaco con reanimación. El tratamiento con perindopril 8 mg una vez al día, consiguió una reducción absoluta significativa de 1,9% (reducción del riesgo relativo del 20%, 95%IC [9,4; 28,6] – p<0,001) en la variable principal.

En los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y/o revascularización, se observó una reducción absoluta del 2,2%, en la variable principal en comparación con el placebo, que se correspondió con una reducción del riesgo relativo del 22,4% (95%IC [12,0; 31,6] – p<0,001).

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la ECA, monofármacos.

Código ATC: C09A A04

Mecanismo de acción

El perindopril es un inhibidor de la enzima que transforma la angiotensina I en angiotensina II (enzima convertidora de la angiotensina, ECA). La enzima convertidora, o cinasa, es una exopeptidasa que transforma la angiotensina I en la sustancia vasoconstrictora angiotensina II y descompone, asimismo, la sustancia vasodilatadora bradicinina en su heptapéptido inactivo. La inhibición de la ECA determina un descenso de la angiotensina II plasmática que aumenta la actividad plasmática de la renina (por inhibición del circuito de retroalimentación negativa de liberación de renina) y disminuye la secreción de aldosterona. Como la ECA inactiva la bradicinina, su inhibición también aumenta la actividad de los sistemas circulantes y locales de caliceína-cinina (y, en consecuencia, del sistema de prostaglandinas). Es posible que este mecanismo contribuya al efecto hipotensor de los IECA y responda, en parte, de algunos efectos secundarios (p. ej., tos).

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

Efectos farmacodinámicos

Hipertensión

El perindopril actúa sobre todos los tipos de hipertensión: leve, moderada y grave; se observa un descenso de las presiones arteriales sistólica y diastólica en decúbito supino y en bipedestación. El perindopril reduce las resistencias vasculares periféricas, con lo que disminuye la presión arterial. En consecuencia, el flujo sanguíneo periférico se eleva y no se modifica la frecuencia cardíaca.

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

La máxima actividad antihipertensiva se alcanza de 4 a 6 horas después de administrar una dosis única y se mantiene durante al menos 24 horas: los efectos mínimos se corresponden con el 87- 100% de los máximos.

La presión arterial desciende con rapidez. Si el paciente responde, la normalización se obtiene antes de un mes y se mantiene sin que aparezca taquifilaxia.

La retirada del tratamiento no induce ningún efecto de rebote.

El perindopril reduce la hipertrofia ventricular izquierda.

El perindopril posee efectos vasodilatadores probados para la especie humana; mejora la elasticidad de las grandes arterias y reduce la relación media: luz de las pequeñas arterias.

Cuando se administra tratamiento adyuvante con un diurético tiazídico se obtiene un efecto aditivo de tipo sinérgico. La asociación de un IECA más una tiazida también reduce el riesgo de hipopotasemia inducido por el tratamiento diurético.

Insuficiencia cardíaca:

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.

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.

Eficacia clínica y seguridad

Pacientes con enfermedad coronaria estable

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

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

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

El criterio principal de eficacia fue una variable combinada compuesta por mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y/o paro cardíaco con reanimación. El tratamiento con perindopril 8 mg una vez al día, consiguió una reducción absoluta significativa de 1,9% (reducción del riesgo relativo del 20%, 95%IC [9,4; 28,6] – p<0,001) en la variable principal.

En los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y/o revascularización, se observó una reducción absoluta del 2,2%, en la variable principal en comparación con el placebo, que se correspondió con una reducción del riesgo relativo del 22,4% (95%IC [12,0; 31,6] – p<0,001).

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 aliskireno 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 aliskireno 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 aliskireno 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 $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, 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.

En dos ensayos aleatorios, amplios, controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y V NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) se ha examinado el uso de la combinación de inhibidores de la ECA con un receptor bloqueante de la angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio llevado a cabo en pacientes con historial de problemas cardiovasculares o cerebrovasculares, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada de evidencias de lesión de órganos diana. VA NEPHRON-D fue estudiado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no han demostrado un efecto beneficioso significativo en los resultados y mortalidad renal y/o cardiovascular, mientras que se ha observado un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño agudo del riñón y/o hipotensión en comparación con la monoterapia.

Dadas sus propiedades farmacodinámicas similares, estos resultados fueron también relevantes para otros inhibidores de la ECA y receptores bloqueantes de la angiotensina II.

Los inhibidores de la ECA y los receptores bloqueantes de la angiotensina II no deben ser por tanto utilizados concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para analizar los beneficios de añadir aliskiren a una terapia estándar de un inhibidor de la ECA o un receptor bloqueante de la angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y fallo renal crónico, problemas cardiovasculares, o ambos. El estudio se terminó pronto debido a un aumento de

las respuestas adversas. Las muertes cardiovasculares e infartos fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo con aliskireno que en el grupo placebo y los acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) fueron más frecuentemente notificados en el grupo aliskireno que en el grupo placebo

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Biotransformación

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.

Linealidad/No linealidad

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 a las proteínas es discreta (el perindoprilato se une en menos del 20% a la enzima convertidora de la angiotensina), pero depende de la concentración.

Eliminación

El perindoprilato se excreta en la orina y la semivida de la fracción no ligada se aproxima a 17 horas, con lo que el estado de equilibrio se establece antes de 4 días.

Pacientes en edad avanzada y otras poblaciones especiales

La eliminación del perindoprilato disminuye entre los pacientes de edad avanzada y entre los pacientes con insuficiencia cardíaca o renal.

Insuficiencia renal

En caso de insuficiencia renal conviene ajustar la posología, según el grado de alteración (aclaramiento de creatinina).

El aclaramiento del perindoprilato durante la diálisis corresponde a 70 ml/min.

Insuficiencia hepática

La cinética del perindopril se modifica en la cirrosis: la depuración hepática de la molécula precursora se reduce a la mitad. No obstante, la cantidad generada de perindoprilato no disminuye; por eso, no se precisa ningún ajuste posológico (ver secciones 4.2 y 4.4).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad crónica por vía oral (ratas y monos), el órgano diana fue el riñón, que mostró una lesión reversible.

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

Los estudios toxicológicos de reproducción (ratas, ratones, conejos y monos) no mostraron signos de embriotoxicidad o teratogenicidad. Sin embargo, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina inducen, como clase, como clase, han mostrado inducir efectos adversos en la fase final del desarrollo fetal, resultando en muerte fetal y efectos congénitos en roedores y conejos: se han observado lesiones renales y un aumento en la mortalidad peri y postnatal.

No se ha observado carcinogenicidad en estudios a largo plazo en ratas y ratones.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro cálcico hexahidratado
Lactosa monohidrato
Crospovidona tipo A
Celulosa microcristalina
Silice coloidal anhidra
Estearato de magnesio (E572)

6.2. Incompatibilidades

Ninguna

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz y la humedad. No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters de OPA/Al/PVC- Al de 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90 o 100 comprimidos, en caja de cartón.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Marzo 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2020