

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Perindopril Aurovitas 4 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente con efecto conocido: 59,330 mg de lactosa por comprimido.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos no recubiertos, con forma de cápsula, de color blanco a blanquecino, con la marca “D” en una cara y “5” y “8” en cada uno de los lados de la ranura en la otra cara.

Los comprimidos se pueden dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión

Tratamiento de la hipertensión.

Insuficiencia cardíaca

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca 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

La dosis debe individualizarse en función del perfil del paciente (ver sección 4.4) y la respuesta de la presión arterial.

Hipertensión

Perindopril puede utilizarse en monoterapia o en combinación con otros grupos de antihipertensivos (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

La dosis inicial recomendada es de 4 mg administrada una vez al día por la mañana.

Los pacientes con una activación intensa del sistema renina-angiotensina-aldosterona (concretamente, hipertensión renovascular, depleción de sal y/o de volumen, descompensación cardíaca o hipertensión grave) pueden experimentar una caída exagerada de la presión arterial tras la administración de la dosis

inicial. En estos pacientes se recomienda una dosis inicial de 2 mg, y el inicio del tratamiento debe tener lugar bajo supervisión médica.

La dosis puede incrementarse a 8 mg, una vez al día, tras un mes de tratamiento.

Se puede producir hipotensión sintomática tras el inicio del tratamiento con perindopril; es más probable en pacientes que están recibiendo tratamiento concomitante con diuréticos. Por ello, se recomienda precaución, ya que estos pacientes pueden presentar una depleción de volumen y/o de sal.

Si fuera posible, debe interrumpirse la administración del diurético 2 ó 3 días antes del inicio del tratamiento con perindopril (ver sección 4.4).

En pacientes hipertensos en los que no se pueda interrumpir el diurético, debe iniciarse el tratamiento con perindopril con la dosis de 2 mg. Deben monitorizarse la función renal y el potasio sérico. Debe ajustarse la siguiente dosis de perindopril según la respuesta de la presión arterial. Si fuera necesario, se puede continuar con el tratamiento diurético.

En ancianos, el tratamiento debe iniciarse con la dosis de 2 mg, que puede aumentarse progresivamente a 4 mg tras un mes de tratamiento, y luego a 8 mg, si fuera necesario, dependiendo de la función renal (ver la tabla que se muestra a continuación).

Insuficiencia cardíaca sintomática

Se recomienda que perindopril, normalmente asociado a un diurético no ahorrador de potasio y/o digoxina y/o betabloqueante, sea introducido bajo supervisión médica estrecha con una dosis inicial recomendada de 2 mg por la mañana. Después de 2 semanas, esta dosis puede aumentarse a 4 mg una vez al día si se tolera. El ajuste de la dosis debe basarse en la respuesta clínica de cada paciente.

En insuficiencia cardíaca grave y en otros pacientes considerados de alto riesgo (pacientes con insuficiencia renal y tendencia a presentar alteraciones electrolíticas, pacientes que están recibiendo simultáneamente tratamiento con diuréticos y/o con agentes vasodilatadores), el tratamiento debe iniciarse bajo una supervisión cuidadosa (ver sección 4.4).

Los pacientes con alto riesgo de hipotensión sintomática, p.ej., pacientes con depleción salina con o sin hiponatremia, pacientes con hipovolemia o pacientes que han estado recibiendo tratamiento diurético importante, deben corregir estas situaciones, en la medida de lo posible, antes del tratamiento con perindopril. Antes y durante el tratamiento con perindopril deben monitorizarse estrechamente la presión arterial, la función renal y el potasio sérico (ver sección 4.4).

Enfermedad coronaria estable

Debe introducirse perindopril a la dosis de 4 mg una vez al día, y aumentarla a las dos semanas a 8 mg una vez al día, dependiendo de la función renal y siempre que la dosis de 4 mg sea bien tolerada.

A los ancianos se les deben administrar 2 mg una vez al día durante la primera semana, a continuación 4 mg una vez al día la semana siguiente, antes de aumentar la dosis hasta 8 mg una vez al día dependiendo de la función renal (ver Tabla 1 "Ajuste de la dosis en insuficiencia renal"). Sólo debe aumentarse la dosis si la dosis inferior previa se tolera bien.

Población especial

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, la posología debe basarse en el aclaramiento de creatinina según se describe en la Tabla 1 siguiente:

Tabla 1: Ajuste de la dosis en 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 cada dos días
Pacientes en hemodiálisis*, $Cl_{CR} < 15$	2 mg el día de la diálisis

* El aclaramiento de perindoprilato en la diálisis es de 70 ml/min. Los pacientes en hemodiálisis deben tomar la dosis después de la diálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de perindopril en niños y adolescentes menores de 18 años no ha sido establecida. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica. Por tanto, no se recomienda su uso en niños y adolescentes.

Forma de administración

Vía oral.

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

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a cualquier otro IECA.
- Antecedentes de angioedema asociados a un tratamiento previo con un inhibidor de la ECA.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestres de embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Uso concomitante de perindopril terbutilamina con medicamentos con aliskirén 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/valsartan. El tratamiento con perindopril no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartan (ver las secciones 4.4 y 4.5).
- Tratamientos extracorpóreos que implican el contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente (ver sección 4.5);
- Estenosis bilateral significativa de las arterias renales o estenosis de la arteria del único riñón funcional (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), debe realizarse una cuidadosa evaluación de la relación beneficio/riesgo antes de continuar con el tratamiento.

Hipotensión

Los inhibidores de la ECA pueden producir una caída de la presión arterial. Raramente se observa hipotensión sintomática en pacientes con hipertensión no complicada, y es más probable que ocurra en pacientes que han presentado disminución de la volemia, p.ej., por tratamiento diurético, restricción de sal en la dieta, diálisis, diarrea o vómitos, o que presentan hipertensión grave dependiente de renina (ver secciones 4.5 y 4.8). En pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática. Es más probable que ocurra en aquellos pacientes con los grados más graves de insuficiencia cardíaca, según se refleja por el uso de dosis altas de diuréticos de

asa, la hiponatremia o la insuficiencia renal funcional. El inicio del tratamiento y el ajuste de la dosis deben monitorizarse estrechamente en pacientes con riesgo aumentado de hipotensión sintomática (ver secciones 4.2 y 4.8). Estas mismas consideraciones rigen para los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, en los que una caída excesiva de la presión arterial podría originar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si aparece hipotensión, debe colocarse al paciente en decúbito supino, y si fuera necesario, se le debe administrar una perfusión intravenosa de una solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%). Una respuesta hipotensora transitoria no es una contraindicación para la administración de dosis posteriores, que pueden administrarse habitualmente sin dificultad una vez que la presión arterial se ha elevado tras la expansión del volumen.

Perindopril puede inducir un descenso adicional de la presión arterial sistémica en algunos pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que tienen una presión arterial normal o baja. Este es un efecto predecible y habitualmente no supone una razón para interrumpir el tratamiento. Si la hipotensión se hace sintomática, puede ser necesaria una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con perindopril.

Estenosis de las válvulas aórtica y mitral/cardiomiopatía hipertrófica

Al igual que ocurre con otros inhibidores de la ECA, perindopril debe administrarse con precaución a pacientes con estenosis de la válvula mitral y obstrucción en el flujo de salida del ventrículo izquierdo, como estenosis aórtica o cardiomiopatía hipertrófica.

Insuficiencia renal

En caso de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min) la dosis inicial de perindopril debe ajustarse según el aclaramiento de creatinina del paciente (ver sección 4.2) y posteriormente, en función de la respuesta del paciente al tratamiento. La monitorización rutinaria del potasio y de la creatinina forma parte de la práctica médica habitual en estos pacientes (ver sección 4.8).

En pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, la hipotensión que sigue al comienzo del tratamiento con inhibidores de la ECA puede llevar a un deterioro adicional de la función renal. En esta situación se ha notificado insuficiencia renal aguda, habitualmente reversible.

En algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria renal en un riñón único, tratados con inhibidores de la ECA, se han observado elevaciones de la urea en sangre y de la creatinina sérica, habitualmente reversibles tras la interrupción del tratamiento. Esto es probable, sobre todo, en pacientes con insuficiencia renal. Si además hay hipertensión renovascular, el riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal aumenta. En estos pacientes, el tratamiento debe iniciarse bajo una estrecha supervisión médica con dosis bajas y con un ajuste cuidadoso de la dosis. Como el tratamiento con diuréticos puede agravar las circunstancias anteriores, debe interrumpirse su administración y monitorizarse la función renal durante las primeras semanas de tratamiento con perindopril.

Algunos pacientes hipertensos sin aparente enfermedad vascular renal preexistente han desarrollado elevaciones de la urea en sangre y de la creatinina sérica, generalmente leves y transitorias, sobre todo cuando se ha administrado perindopril concomitantemente con un diurético. Esto es más probable que ocurra en pacientes con insuficiencia renal ya existente. Puede ser necesaria una reducción de la dosis y/o la interrupción del diurético y/o de perindopril.

Pacientes en hemodiálisis

Se han notificado reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo y tratados concomitantemente con un inhibidor de la ECA. En estos pacientes se debe considerar el uso de un tipo diferente de membrana de diálisis o el uso de un fármaco antihipertensivo perteneciente a un grupo terapéutico diferente.

Trasplante de riñón

No hay experiencia en cuanto a la administración de perindopril en pacientes con trasplante de riñón reciente.

Hipertensión renovascular:

Existe un aumento de riesgo de hipotensión e insuficiencia renal cuando los pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria del único riñón funcional se tratan con inhibidores de la ECA (ver sección 4.3). El tratamiento con diuréticos puede ser un factor que contribuye. La pérdida de la función renal puede suceder con solo cambios mínimos en la creatinina sérica incluso en pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal.

Hipersensibilidad/angioedema

Raramente se ha notificado angioedema en la cara, extremidades, labios, membranas mucosas, lengua, glotis, y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo perindopril (ver sección 4.8). Esto puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. En estas circunstancias, debe retirarse de inmediato perindopril e iniciar la vigilancia pertinente, que se mantendrá hasta la remisión completa de los síntomas. En aquellos casos en los que la hinchazón estaba limitada a la cara y los labios, el problema generalmente se resolvía sin tratamiento, aunque los antihistamínicos han sido útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema asociado con edema laríngeo puede ser mortal. Cuando se ven afectadas la lengua, la glotis o la laringe, y cabe el riesgo de obstrucción respiratoria, se debe aplicar enseguida un tratamiento urgente. Éste 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 mantenida.

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

En raras ocasiones se ha notificado angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos no había antecedentes de angioedema facial y los niveles de esterasa C-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó por procedimientos que incluían tomografía computarizada o ecografía abdominal o durante la intervención quirúrgica y los síntomas se resolvieron tras interrumpir el tratamiento con el inhibidor de la ECA. El angioedema intestinal debe incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes tratados con inhibidores de la ECA que presenten 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 las secciones 4.3 y 4.5).

Uso concomitante de 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 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 experimentado reacciones anafilactoides con amenaza 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

Algunos pacientes tratados con IECA durante el tratamiento desensibilizante (p. ej., veneno de himenópteros) han sufrido reacciones anafilactoides. En estos mismos pacientes estas reacciones se han evitado al suspender de forma temporal los IECA, pero reaparecieron tras 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 desconoce el mecanismo de este síndrome. Los pacientes que reciben inhibidores de la ECA y desarrollan ictericia o elevaciones importantes de las enzimas hepáticas, deben suspender el inhibidor de la ECA y someterse al seguimiento médico pertinente (ver sección 4.8).

Neutropenia/Agranulocitosis/Trombocitopenia/Anemia

En pacientes tratados con inhibidores de la ECA se han notificado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia. La neutropenia rara vez afecta a los pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones. Perindopril debe usarse con precaución extrema en pacientes con enfermedad del colágeno vascular, en tratamiento con inmunosupresores, en tratamiento con alopurinol o procainamida, o que reúnen una combinación de estos factores, sobre todo si sufren insuficiencia renal. Algunos de estos pacientes han presentado infecciones graves que, en pocas ocasiones, no respondieron al tratamiento antibiótico intensivo. Si se administra perindopril a estos pacientes, se recomienda monitorizar periódicamente el recuento leucocitario y advertir a los pacientes que comuniquen cualquier signo de infección (por ejemplo, dolor de garganta, fiebre).

Raza

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

Al igual que ocurre con otros inhibidores de la ECA, perindopril podría ser menos eficaz en la reducción de la presión arterial en las personas de raza negra que en la de otras razas, posiblemente debido a la mayor prevalencia de niveles de renina bajos en la población de raza negra hipertensa.

Tos

Se ha notificado tos con el uso de inhibidores de la ECA. De forma característica, la tos es no productiva, persistente y se resuelve tras la interrupción del tratamiento. La tos producida por los inhibidores de la ECA debe ser considerada como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Cirugía/Anestesia

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

Potasio en sangre

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, 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).

Pacientes diabéticos

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

Litio

En general, no se recomienda la combinación de litio y perindopril (ver sección 4.5).

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

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

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

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

Aldosteronismo primario:

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

Embarazo

No debe iniciarse el tratamiento con inhibidores de la ECA durante el embarazo. A menos que la continuación del tratamiento con un inhibidor de la ECA se considere indispensable, las pacientes que estén pensando quedarse embarazadas, deben cambiarse a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se confirme un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA, y, si fuera adecuado, iniciarse un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Excipientes

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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Uso concomitante contraindicado (ver sección 4.3):

Aliskirén

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

Sacubitril/Valsartan

El uso concomitante de perindopril con sacubitril/valsartan está contraindicado, ya que la inhibición simultánea de neprilisina y ECA puede aumentar el riesgo de angioedema. Sacubitril/valsartan no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis del tratamiento con perindopril. Perindopril no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitril/valsartan (ver secciones 4.3 y 4.4).

Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema

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

Uso concomitante no recomendado (ver sección 4.4):

Aliskirén

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).

Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema

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 ahorradores de potasio, 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 en algunos pacientes tratados con Perindopril. 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 en el 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 estuviere indicado, se utilizarán con precaución y con un controles frecuentes del potasio en sangre.

Litio

Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio, así como toxicidad durante la administración conjunta de litio con inhibidores de la ECA. No se recomienda el uso de perindopril con litio, pero si se demuestra que la combinación es necesaria, debe realizarse una estrecha monitorización de los niveles séricos de litio (ver sección 4.4).

Uso concomitante que requiere precaución especial:

Agentes antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales)

Los estudios epidemiológicos sugieren que la administración concomitante de inhibidores de la ECA con medicamentos antidiabéticos (insulinas, hipoglucemiantes orales) puede aumentar el efecto

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

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

En insuficiencia cardiaca congestiva tratada con diuréticos, el inhibidor de la ECA debe iniciarse a una dosis muy baja, y si es posible después de reducir la dosis del diurético no ahorrador de potasio asociado.

En todos los casos, la función renal (niveles de creatinina) se debe monitorizar durante las primeras semanas del tratamiento con el inhibidor de la ECA.

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

La administración de 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.

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.

Uso concomitante que requiere algún tipo de precaución:

Antihipertensivos y vasodilatadores

El uso concomitante de estos agentes 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/Anestésicos

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

Simpaticomiméticos

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

Oro

En raras ocasiones, se han notificado reacciones nitritoides (los síntomas incluyen rubefacción facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes en tratamiento con oro inyectable (aurotiomalato de sodio) y que recibían de forma concomitante inhibidores de la ECA, incluyendo perindopril.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

La evidencia epidemiológica en cuanto al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. A menos que se considere indispensable la continuación del tratamiento con un inhibidor de la ECA, las pacientes que estén pensando quedarse embarazadas, deben cambiarse a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se confirme un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA, y, si fuera adecuado, iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición al tratamiento con inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestres inducen fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3). Si ocurriera una exposición a un inhibidor de la ECA a partir del segundo trimestre de embarazo, se recomienda un control ecográfico de la función renal y del cráneo. Los niños cuyas madres han tomado inhibidores de la ECA deben ser cuidadosamente observados por si se presenta hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

Dado que no se dispone de información sobre el uso de perindopril durante la lactancia, no se recomienda su uso y es preferible utilizar tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente en el caso de recién nacidos o niños prematuros.

Fertilidad

No hubo ningún efecto sobre la función reproductora o fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Perindopril no tiene una influencia directa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, pero en algunos pacientes pueden producirse reacciones individuales relacionadas con la presión arterial baja, especialmente al comienzo del tratamiento o al combinarlo con otros fármacos antihipertensivos. Como consecuencia la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse 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:

Durante los ensayos clínicos y/o en el uso post-comercialización con perindopril se han observado las siguientes reacciones adversas, que se clasifican por orden de frecuencia:

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Eosinofilia	Poco frecuente*
	Agranulocitosis o pancitopenia	Muy rara
	Disminución de la 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 endocrinos	Secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)	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
	Depresión	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Frecuente
	Cefalea	Frecuente
	Parestesia	Frecuente
	Vértigo	Frecuente
	Somnolencia	Poco frecuente*
	Síncope	Poco frecuente*
	Confusión	Muy rara
Trastornos oculares	Alteraciones visuales	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos	Frecuente
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Poco frecuente*
	Taquicardia	Poco frecuente*
	Angina de pecho (ver sección 4.4)	Muy rara
	Arritmia	Muy rara
	Infarto de miocardio, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en los pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4)	Muy rara
Trastornos vasculares	Hipotensión (y efectos relacionados con la	Frecuente

	hipotensión)	
	Vasculitis	Poco frecuente*
	Rubefacción	Rara
	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	<u>Tos</u>	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
	Empeoramiento de la psoriasis	Rara*
	Eritema multiforme	Muy rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares	Frecuente
	Artralgia	Poco frecuente*
	Mialgia	Poco frecuente*
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal	Poco frecuente
	Anuria/Oliguria	Rara
	Insuficiencia renal aguda	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*
<u>Exploraciones complementarias</u>	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*

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. En 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 intolerancia en comparación con el grupo placebo, 2,1% (n=129).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

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

El tratamiento recomendado de la sobredosis consiste en la perfusión intravenosa de una solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%). Si ocurre hipotensión, se colocará al paciente en posición de choque. Si están disponibles, se puede considerar el tratamiento con perfusión de angiotensina II y / o de catecolaminas por vía intravenosa. El perindopril puede ser eliminado de la circulación general mediante la hemodiálisis (ver sección 4.4). Para la bradicardia resistente al tratamiento está indicada 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; 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 permite la conversión de la angiotensina I en la sustancia vasoconstrictora angiotensina II y causa la degradación de la sustancia vasodilatadora bradicinina en un heptapéptido inactivo. La inhibición de la ECA produce una reducción de la angiotensina II en el plasma, lo que lleva a un aumento de la actividad de la renina plasmática (por inhibición del circuito de retroalimentación negativa de liberación de renina) y a una disminución de la secreción de aldosterona. Como la ECA inactiva la bradicinina, su inhibición también produce un aumento de la actividad de los sistemas caliceína-cinina circulantes y locales (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 sea responsable, en parte, 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 actividad de la ECA.

Eficacia clínica y seguridad

Hipertensión:

El perindopril es activo en todos los grados 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 la resistencia vascular periférica, lo que da lugar a una reducción de la presión arterial. En consecuencia, el flujo sanguíneo periférico aumenta, sin que se modifique la frecuencia cardiaca.

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

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

El descenso de la presión arterial ocurre rápidamente. En pacientes que responden, la normalización se alcanza en el plazo 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 propiedades vasodilatadoras comprobadas en 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 una sinergia de tipo aditivo. La asociación de un inhibidor de la ECA con una tiazida también reduce el riesgo de hipopotasemia inducido por el tratamiento diurético.

Insuficiencia cardiaca:

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

Los estudios en pacientes con insuficiencia cardiaca han demostrado 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 primera administración de 2 mg de perindopril a pacientes con insuficiencia cardiaca leve o moderada no se asoció con ningún descenso significativo de la presión arterial, en comparación con placebo.

Pacientes con enfermedad coronaria estable:

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

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

La población del ensayo presentaba evidencia de enfermedad 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 previa. La mayoría de los pacientes recibió la medicación en estudio añadida al tratamiento convencional que incluía antiagregantes plaquetarios, hipolipemiantes y beta-bloqueantes.

El criterio principal de eficacia fue una variable combinada compuesta por la 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 en la variable principal del 1,9% (reducción del riesgo relativo del 20%, 95% IC [9,4; 28,6] - $p < 0,001$).

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

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de perindopril en niños y adolescentes menores de 18 años. En un estudio clínico abierto, no comparativo, realizado en 62 niños hipertensos de edad comprendida entre 2 y 15 años con una tasa de filtración glomerular $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, 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 tres meses y 36 completaron el periodo de extensión del estudio, es decir, fueron seguidos al menos 24 meses (duración media del estudio: 44 meses).

La presión arterial sistólica y diastólica se mantuvo estable desde la inclusión hasta la última valoración en pacientes previamente tratados con otros tratamientos antihipertensivos, y descendió en pacientes sin tratamiento previo. Más del 75% de los niños tuvieron una presión arterial sistólica y diastólica por debajo del percentil 95 en su última valoración. La seguridad fue coherente con el perfil de seguridad conocido de perindopril.

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

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

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

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

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

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética. ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Perindopril es un profármaco. El 27 % de la dosis administrada de perindopril alcanza el torrente sanguíneo como perindoprilato, el metabolito activo. Además del perindoprilato activo, perindopril da lugar a 5 metabolitos, todos ellos inactivos. La concentración plasmática máxima del perindoprilato se alcanza en 3-4 horas.

Debido a que la ingesta de alimentos reduce la conversión a perindoprilato, y por tanto la biodisponibilidad, el perindopril debe administrarse por vía oral en una sola toma matutina diaria, antes del desayuno.

Se ha demostrado una relación lineal entre la dosis de perindopril y su exposición plasmática.

Distribución

El volumen de distribución del perindoprilato no ligado se aproxima a 0,2 l/kg. La unión del perindoprilato a las proteínas plasmáticas es del 20%, principalmente a la enzima convertidora de la angiotensina, siendo dependiente de la concentración.

Eliminación

Perindoprilato se elimina por la orina y la semivida terminal de la fracción no ligada es aproximadamente de 17 horas, estableciéndose el estado de equilibrio en 4 días.

Poblaciones especiales

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

El aclaramiento del perindoprilato durante la diálisis es de 70 ml/min.

La cinética del perindopril se modifica en pacientes con cirrosis: el aclaramiento hepático de la molécula precursora se reduce a la mitad. No obstante, la cantidad generada de perindoprilato no disminuye, y por tanto, no se requiere ajuste de la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de toxicidad crónica por vía oral (ratas y monos), el órgano diana es el riñón, con una alteración reversible.

No se ha observado mutagenicidad en estudios *in vitro* o *in vivo*.

Los estudios de toxicidad sobre la función reproductora (ratas, ratones, conejos y monos) no mostraron ningún signo de toxicidad embrionaria ni de teratogenicidad. Sin embargo, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, como clase, han mostrado inducir efectos adversos en la fase final del desarrollo fetal produciendo muerte fetal y malformaciones congénitas en roedores y conejos: se han observado lesiones renales y un aumento de la mortalidad peri y postnatal. No se afectó la fertilidad en ratas macho ni hembra.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa
Sílice coloidal anhidra (E-551)
Celulosa microcristalina (E-460)
Estearato de magnesio (E-572)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

Tras la primera apertura de la bolsa de aluminio: 60 días

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.
Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad y de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC /PVDC/ aluminio. Los blísteres están guardados dentro una bolsa de aluminio junto con un desecante. Cada bolsa contiene 28 o 30 comprimidos.

Tamaños de envases: 28, 30, 56, 60, 84, 90, 112 y 120 comprimidos.

Puede que solo estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Perindopril Aurovitas 4 mg comprimidos EFG: 74.813

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

Octubre 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2021