

ANEXO 1

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Coversyl 5 mg, comprimido recubierto con película ranurado

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Perindopril.....	3,395 mg
En forma de perindopril arginina.....	5,000 mg
Para un comprimido recubierto con película ranurado	

Excipientes con efecto conocido: 72,58 mg de lactosa monohidrato al comprimido.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película ranurado.

Comprimido recubierto con película de color verde claro, con forma de bastoncito, grabado con  en una cara y ranurado a ambos cantos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipertensión

Tratamiento de la hipertensión.

Insuficiencia cardiaca

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca sintomática.

Enfermedad coronaria estable

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

Hipertensión

COVERSYL 5 mg se puede utilizar en monoterapia o combinado con otros grupos antihipertensivos (ver las secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

La posología inicial recomendada es de 5 mg, una vez al día, por la mañana.

Los pacientes con una activación intensa del sistema de renina-angiotensina-aldosterona (en particular, con hipertensión renovascular, depleción de sal o de volumen, descompensación cardiaca o hipertensión grave) pueden experimentar una caída exagerada de la presión arterial con la primera dosis. Se recomienda administrar una dosis inicial de 2,5 mg a estos pacientes y emprender el tratamiento bajo la supervisión médica.

La dosis se puede incrementar hasta 10 mg, una vez al día, al cabo de un mes de tratamiento.

Tras iniciar el tratamiento con COVERSYL 5 mg, puede aparecer hipotensión sintomática, sobre todo si el paciente recibe tratamiento concomitante con diuréticos. Por eso, se recomienda cautela en estos pacientes, que 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 COVERSYL 5 mg (ver sección 4.4).

En pacientes hipertensos a los que no se pueda retirar el diurético, el tratamiento con COVERSYL se iniciará con una dosis de 2,5 mg. Hay que vigilar la función renal y el potasio sérico. La posología posterior de COVERSYL se ajustará de acuerdo con la respuesta de la presión arterial. En caso necesario, se reanudará el tratamiento diurético.

El tratamiento de los pacientes de edad avanzada debe iniciarse con una dosis de 2,5 mg, que se puede aumentar progresivamente hasta 5 mg al cabo de un mes de tratamiento y luego hasta 10 mg, si procede, dependiendo de la función renal (ver Cuadro 1 “Ajuste posológico en la insuficiencia renal”).

Insuficiencia cardíaca sintomática

Se recomienda iniciar el tratamiento con COVERSYL, generalmente asociado a un diurético no ahorrador de potasio, y/o a la digoxina y/o a un betabloqueante bajo la vigilancia estrecha del médico. Al principio, se recomienda administrar una dosis de 2,5 mg por la mañana, que se puede aumentar, después de 2 semanas, a 5 mg una vez al día, si el paciente lo tolera. El ajuste posológico se basará en la respuesta de cada paciente al tratamiento.

El tratamiento se emprenderá con una vigilancia médica especial (ver sección 4.4) en 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 concomitante con diuréticos y/o con vasodilatadores) (ver sección 4.4).

Antes de comenzar el tratamiento con COVERSYL deben corregirse, en la medida de lo posible, las alteraciones de los pacientes con alto riesgo de hipotensión sintomática, por ejemplo, aquellos con depleción salina, con hiponatremia o sin ella; con hipovolemia; o tratados simultáneamente con diuréticos en dosis altas. Conviene monitorizar cuidadosamente la presión arterial, la función renal y el potasio sérico, tanto antes como durante el tratamiento con COVERSYL 5 mg (ver sección 4.4).

Enfermedad coronaria estable

El tratamiento con COVERSYL debe iniciarse a una dosis de 5 mg una vez al día durante dos semanas, después se incrementará a 10 mg una vez al día, dependiendo de la función renal y siempre que la dosis de 5 mg sea bien tolerada.

Los pacientes de edad avanzada deben recibir 2,5 mg una vez al día durante una semana, después 5 mg una vez al día durante la semana siguiente, antes de incrementar la dosis hasta 10 mg una vez al día, dependiendo de la función renal (ver Cuadro 1 “Ajuste posológico en la insuficiencia renal”).

La dosis se incrementará solo si la dosis previa se tolera bien.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

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

Cuadro 1: ajuste posológico en la insuficiencia renal

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Dosis recomendada
$Cl_{CR} \geq 60$	5 mg al día
$30 < Cl_{CR} < 60$	2,5 mg al día
$15 < Cl_{CR} < 30$	2,5 mg en días alternos
Pacientes hemodializados *	
$Cl_{CR} < 15$	2,5 mg en el día de la diálisis

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

La 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 puede hacerse una recomendación posológica.

Por tanto, no se recomienda su uso en niños y adolescentes.

Forma de administración

Vía oral.

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

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).
- Antecedentes de angioedema asociados con el tratamiento previo con IECA (ver sección 4.4).
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- La utilización concomitante de COVERSYL con medicamentos que contienen aliskirén está contraindicada en pacientes con diabetes o insuficiencia renal (TFG [tasa de filtración glomerular] <60 mL/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).
- Utilización concomitante de sacubitril/valsartán. El tratamiento que contiene perindopril deberá iniciarse pasadas al menos 36 horas desde la última dosis de sacubitril/valsartán (ver 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 la arteria renal o estenosis de la arteria renal 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), se procederá a una cuidadosa valoración del beneficio/riesgo antes de continuar con el tratamiento.

Hipotensión

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

Si aparece hipotensión, hay que colocar al paciente en decúbito supino y, si procede, administrar una perfusión intravenosa de una disolución de cloruro de sodio de 9 mg/mL (0,9 %). La respuesta hipotensora pasajera no contraindica la administración de nuevas dosis, que de ordinario suelen aplicarse sin problemas una vez que ha aumentado la presión arterial tras la expansión del volumen.

COVERSYL 5 mg puede inducir un descenso adicional de la presión arterial de algunos pacientes con insuficiencia cardíaca 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 COVERSYL 5 mg.

Estenosis de las válvulas mitral y aórtica/ cardiomiopatía hipertrófica

Como ocurre con otros IECA, COVERSYL 5 mg debe administrarse con prudencia a los pacientes con estenosis de la válvula mitral y obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo, por ejemplo, estenosis de la válvula aórtica o cardiomiopatía hipertrófica.

Insuficiencia renal

En caso de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <60 mL/min), hay que ajustar la dosis inicial de perindopril según el aclaramiento de creatinina del paciente (ver sección 4.2) y, luego, en función de la respuesta del paciente al tratamiento. La vigilancia periódica del potasio y de la creatinina forma parte del seguimiento habitual en estos casos (ver sección 4.8).

La hipotensión que sigue al comienzo del tratamiento con IECA puede alterar la función renal en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda, generalmente reversible.

Se han comunicado elevaciones de la urea en sangre y de la creatinina en el suero que, de ordinario, revierten al retirar el tratamiento en algunos pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria renal del único riñón funcional tratados con IECA. Así sucede, sobre todo, en pacientes con insuficiencia renal. Si hay también 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 progresivamente 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 COVERSYL 5 mg.

Algunos pacientes hipertensos sin antecedentes 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 COVERSYL 5 mg junto con un diurético. Este hecho afecta más a los pacientes con insuficiencia renal conocida. A veces, hay que reducir la dosis y/o suspender el diurético y/o COVERSYL 5 mg.

Hemodiálisis

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

Trasplante de riñón

No se dispone de experiencia con respecto a la administración de COVERSYL 5 mg a los pacientes con un trasplante renal reciente.

Hipertensión renovascular

Existe un riesgo aumentado de hipotensión e insuficiencia renal en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria renal del único riñón funcional que son tratados con IECA (ver sección 4.3). El tratamiento con diuréticos puede ser un factor coadyuvante. La pérdida de función renal puede suceder con solo cambios menores en la creatinina sérica incluso en pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal.

Hipersensibilidad y angioedema

Se han notificado casos raros de angioedema de la cara, extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con IECA, incluido COVERSYL 5 mg (ver sección 4.8). El angioedema puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento. En estas circunstancias, hay que retirar de inmediato COVERSYL 5 mg y emprender la vigilancia pertinente, que se mantendrá hasta la remisión completa de los síntomas. Cuando el edema se limite a la cara y a los labios, el problema suele remitir sin tratamiento, aunque los antihistamínicos alivian los síntomas.

El angioedema asociado a un edema de laringe puede resultar mortal. Cuando afecta a 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 y/o el mantenimiento de la permeabilidad de las vías respiratorias. El paciente precisa una supervisión médica estrecha hasta la desaparición completa de los síntomas.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con el tratamiento con IECA pueden tener un mayor riesgo de angioedema con los IECA (ver sección 4.3).

Rara vez se han señalado angioedemas intestinales en pacientes tratados con IECA. Estos pacientes presentaban dolores abdominales (con o sin náuseas o vómitos) y, en algunos casos, no estaban precedidos de angioedema facial y los niveles de C-1 esterasa eran normales.

El diagnóstico se realizó mediante escáner abdominal, ecografía o durante una cirugía, y los síntomas desaparecieron al suspender el IECA. El angioedema intestinal debe formar parte del diagnóstico diferencial en caso de dolor abdominal en un paciente con IECA.

La combinación de perindopril con sacubitril/valsartán está contraindicada debido al aumento de riesgo de angioedema (ver sección 4.3). El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar hasta 36 horas después de tomar la última dosis de perindopril. Si se interrumpe el tratamiento con sacubitril/valsartán, el tratamiento con perindopril no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitril/valsartán (ver las secciones 4.3 y 4.5). El uso concomitante de IECA con inhibidores de la endopeptidasa neutra (EPN) (ej., racecadotril), inhibidores de mTOR (ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) y gliptinas (ej., linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) puede aumentar el riesgo de angioedema (es decir, hinchazón de las vías respiratorias o lengua, con o sin afectación respiratoria) (ver sección 4.5). Se necesita precaución al iniciar el tratamiento con racecadotril, inhibidores de mTOR (ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) y gliptinas (ej., linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) en pacientes que ya estén tomando un IECA.

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

Raramente, se han notificado reacciones anafilactoides con amenaza vital en pacientes tratados con IECA durante la aféresis de LDL con adsorción sobre sulfato de dextrano. Estas reacciones se evitaron mediante la suspensión temporal del tratamiento con el IECA antes de cada aféresis.

Reacciones anafilácticas durante la desensibilización

Algunos pacientes que reciben IECA durante un tratamiento desensibilizante (p. ej., veneno de himenópteros) pueden sufrir reacciones anafilactoides. Estas reacciones se evitan si se suspenden de forma temporal los IECA durante la desensibilización, pero reaparecen si se procede a una reexposición accidental.

Insuficiencia hepática

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

Neutropenia/Agranulocitosis/Trombocitopenia/Anemia

Entre los pacientes tratados con IECA se han descrito casos de neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia. La neutropenia rara vez afecta a los pacientes con función renal normal y sin otro factor de riesgo. El perindopril debe utilizarse con sumo cuidado si el paciente presenta una enfermedad del colágeno vascular, recibe tratamiento con inmunosupresores, alopurinol o procainamida, o reúne una combinación de estos factores de riesgo, sobre todo si sufre insuficiencia renal preexistente. Algunos de estos pacientes presentaron infecciones graves que, en determinados casos, no respondieron al tratamiento antibiótico intensivo. Cuando se administre perindopril a estos pacientes, se recomienda una monitorización periódica del recuento leucocítico y advertirles para que notifiquen cualquier signo de infección (como dolor de garganta o fiebre).

Particularidades étnicas

Los IECA causan una mayor tasa de angioedema en los pacientes de raza negra en comparación con pacientes de raza no negra.

Como sucede con otros IECA, el perindopril podría reducir menos efectivamente la presión arterial de las personas negras, posiblemente por la mayor prevalencia de niveles bajos de renina en este tipo de población.

Tos

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

Cirugía y anestesia

En los pacientes sometidos a cirugía mayor o a anestesia con preparados que inducen hipotensión, COVERSYL 5 mg puede bloquear la formación de angiotensina II debido a la liberación de renina. Hay que interrumpir el tratamiento un día antes de la cirugía. Si ocurre hipotensión y se atribuye a este mecanismo, se puede corregir expandiendo la volemia.

Hiperpotasemia

Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con IECA, incluido perindopril. Los IECA pueden causar hiperpotasemia al inhibir la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en los pacientes con una 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 (ej. espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio; o aquellos pacientes tratados con otros medicamentos asociados con aumentos del potasio sérico (ej. heparina o cotrimoxazol, también denominado trimetoprima/sulfametoxazol) y especialmente antagonistas de la aldosterona o antagonistas de los receptores de angiotensina. El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio, particularmente en pacientes con función renal alterada, puede conducir a un aumento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, algunas veces mortales. Los diuréticos ahorradores de potasio y los antagonistas de los receptores de angiotensina deben usarse con precaución en los pacientes tratados con IECA, vigilándose el potasio sérico y la función renal. Si se considera necesario el uso concomitante de los fármacos antes mencionados, deberán utilizarse con precaución y con una monitorización frecuente del potasio sérico (ver sección 4.5).

Pacientes diabéticos

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

Litio

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

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos con sales de potasio

En general, no se aconseja la combinación del perindopril con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos que contienen sales de potasio (ver sección 4.5).

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

Se ha comprobado que la asociación de IECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y alteración de la función renal (incluido un riesgo de insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de IECA, ARA II o aliskirén (ver secciones 4.5 y 5.1).

Sin embargo, si tal asociación se considera absolutamente necesaria, únicamente se podrá realizar bajo la supervisión de un especialista y con un control estrecho y frecuente de la función renal, el ionograma sanguíneo y la presión arterial. Los IECA y los ARA II no se deberán asociar en el caso de los pacientes con nefropatía diabética.

Hiperaldosteronismo primario

Generalmente, los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden a fármacos antihipertensivos que actúan mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina. Por ello, no se recomienda el uso de este medicamento en estos pacientes.

Embarazo

Durante el embarazo no debe iniciarse ningún tratamiento con IECA. A menos que se considere que el tratamiento con IECA es esencial, se recomienda a las pacientes que planeen un embarazo modificar su tratamiento antihipertensivo por un medicamento que tenga un perfil de seguridad durante el embarazo bien establecido. En caso de diagnóstico de embarazo, el tratamiento con IECA deberá interrumpirse de inmediato y, en caso necesario, debe iniciarse un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, déficit total de lactasa, o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento.

Niveles de sodio

COVERSYL contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los datos procedentes de los ensayos clínicos han mostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) por el uso concomitante de IECA, ARA II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y alteración de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema

El uso concomitante de IECA con sacubitril/valsartán está contraindicado ya que aumenta el riesgo de angioedema (ver secciones 4.3 y 4.4). No deberá iniciarse el tratamiento con sacubitril/valsartán hasta que pasen 36 horas de la toma de la última dosis de perindopril. El tratamiento con perindopril no deberá iniciarse hasta que pasen 36 horas de la última dosis de sacubitril/valsartán (ver secciones 4.3 y 4.4).

El uso concomitante de IECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) y gliptinas (ej., linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) puede provocar un aumento en el riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

Medicamentos inductores de hiperpotasemia

Aunque el potasio sérico suele permanecer dentro de los niveles normales, en algunos pacientes tratados con COVERSYL puede producirse una hiperpotasemia. Algunos medicamentos o grupos terapéuticos pueden aumentar la aparición de hiperpotasemia, como el aliskirén, las sales de potasio, los diuréticos ahorradores de potasio (ej., espironolactona, triamtereno o amilorida), los IECA, los ARA II, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), las heparinas, los inmunosupresores tales como la ciclosporina o el tacrolimus, la trimetoprima y el cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que se sabe que la trimetoprima actúa como un diurético ahorrador de potasio como la amilorida. La combinación de estos fármacos aumenta el riesgo de hiperpotasemia. Así pues, no se recomienda la combinación de COVERSYL con los medicamentos arriba citados. Si el uso concomitante está indicado, deberán usarse con precaución, vigilando frecuentemente el potasio sérico.

Asociaciones contraindicadas (ver sección 4.3)

+ Aliskirén

El riesgo de hiperpotasemia, alteración de la función renal y morbilidad cardiovascular aumenta en los pacientes con diabetes o insuficiencia renal.

+ Tratamientos extracorpóreos

Los tratamientos extracorpóreos que resultan en un contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente, tales como la diálisis o la hemofiltración con ciertas membranas de alta permeabilidad (ej. membranas de poliacrilonitrilo) y la aféresis de LDL con el sulfato de dextran, son contraindicados debido a un riesgo de reacciones anafilactoides (ver sección 4.3). Si este tipo de tratamiento es necesario, el uso de otro tipo de membrana de diálisis o de una clase de agente antihipertensivo diferente debe ser considerado.

Asociaciones desaconsejadas (ver sección 4.4)

+ Aliskirén

El riesgo de hiperpotasemia, alteración de la función renal y morbilidad cardiovascular aumenta en otros pacientes que los con diabetes o insuficiencia renal.

+ Tratamiento combinado de IECA y ARA II

En la bibliografía se señala que, en los pacientes con aterosclerosis diagnosticada, insuficiencia cardíaca o en aquellos con diabetes y lesiones orgánicas, el tratamiento concomitante de IECA y ARA II se asocia a una mayor frecuencia de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y alteración de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda), en comparación con el tratamiento con un único agente con efecto sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona. El bloqueo dual (ej. asociación de un IECA y un ARA II) debe limitarse a casos individuales y específicos, con una monitorización reforzada de la función renal, del nivel de potasio y de la presión arterial.

+ Estramustina

Riesgo de aumento de efectos adversos tales como el edema angioneurótico (angioedema).

+ Diuréticos ahorradores de potasio (ej. triamtereno, amilorida...), (sales de) potasio

Hiperpotasemia (potencialmente mortal), particularmente en un contexto de insuficiencia renal (efectos hiperpotasémicos acumulados).

Se desaconseja la combinación de perindopril con los medicamentos citados más arriba (ver sección 4.4). No obstante, si estuviera indicado el uso concomitante, se administrarán con prudencia y bajo vigilancia periódica del potasio sérico. Con respecto a la utilización de la espironolactona en la insuficiencia cardíaca, véase a continuación.

+ Litio

Se han notificado incrementos reversibles en las concentraciones séricas de litio y por tanto su toxicidad durante la administración conjunta de litio más IECA. Se desaconseja el uso de perindopril más litio, pero si hubiera necesidad de administrar esta asociación, se vigilarán cuidadosamente los niveles del litio (ver sección 4.4).

Asociaciones que requieren precauciones especiales

+ Antidiabéticos (insulina, antidiabéticos orales)

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

+ Baclofeno

Aumento del efecto antihipertensivo. En caso necesario, vigilar la presión arterial y adaptar la dosis del antihipertensivo.

+ Diuréticos no ahorradores de potasio

Los pacientes tratados con diuréticos y, en particular, aquellos con disminución de la volemia y/o del contenido de sal, pueden experimentar un descenso fuerte de la presión arterial tras iniciar el tratamiento con un IECA. Este efecto hipotensor 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 la hipertensión arterial, cuando un tratamiento diurético anterior pudo haber causado una disminución de la volemia y/o del contenido de sal, se debe interrumpir el diurético antes de empezar el tratamiento con un IECA (en dicho caso, luego se puede volver a introducir un diurético no ahorrador de potasio) o empezar el tratamiento con el IECA en dosis bajas aumentadas progresivamente.

En el tratamiento diurético de la insuficiencia cardíaca congestiva, se iniciará el tratamiento con el IECA en una dosis muy baja y tras haber reducido la dosis del diurético no ahorrador de potasio concomitante.

En cualquier caso, se deberá vigilar la función renal (niveles de creatinina) en las primeras semanas de tratamiento con IECA.

+ Diuréticos ahorradores de potasio (eplerenona, espironolactona)

Con eplerenona y espironolactona en dosis comprendidas entre 12,5 mg y 50 mg al día y con dosis bajas del IECA:

En el tratamiento de la insuficiencia cardiaca de clase II-IV (NYHA) con fracción de eyección <40%, y anteriormente tratada con un IECA y un diurético de asa, existe un riesgo de hiperpotasemia, potencialmente mortal, sobre todo en caso de no respetar las recomendaciones de prescripción de esta asociación.

Antes de recetar la asociación, verificar la ausencia de hiperpotasemia y de insuficiencia renal.

Se recomienda una monitorización cuidadosa del potasio y la creatinina en suero una vez a la semana el primer mes de tratamiento y una vez al mes los meses siguientes.

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

Cuando los IECA se administran simultáneamente con AINE (como el ácido acetilsalicílico usado como antiinflamatorio, los inhibidores COX-2 y los AINE no selectivos) puede producirse una atenuación de su efecto antihipertensivo.

La toma concomitante de IECA y AINE puede aumentar el riesgo de empeoramiento de la función renal, incluido el riesgo de insuficiencia renal aguda, y aumentar el potasio sérico, sobre todo en los pacientes con una alteración preexistente de la función renal. La asociación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar suficientemente hidratados y deben tomarse medidas para controlar la función renal al inicio del tratamiento concomitante y luego periódicamente.

Asociaciones que debe tenerse en consideración

+ 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 la presión arterial.

+ Antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y anestésicos

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

+ Simpaticomiméticos

Los simpaticomiméticos pueden disminuir los efectos antihipertensivos de los IECA.

+ Sales de oro

Se notificaron muy raramente reacciones nitritoides (síntomas que incluyen enrojecimiento facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes tratados de forma concomitante con oro por vía inyectable (aurotiomalato de sodio) y un IECA (incluyendo perindopril).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Los datos epidemiológicos disponibles concernientes al riesgo de malformación tras la exposición a IECA durante el primer trimestre del embarazo no son concluyentes. Sin embargo, no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo de malformaciones congénitas. A menos que se considere esencial el tratamiento con IECA, las pacientes que planeen un embarazo deben ser cambiadas a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad bien establecido para su uso durante el embarazo.

Cuando se confirma un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con IECA y, si se considera adecuado, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a IECA durante el segundo y tercer trimestres del embarazo induce fetotoxicidad (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3). Se recomienda una exploración ecográfica de la función renal y del cráneo si se ha producido una exposición a IECA a partir del segundo

trimestre del embarazo. Se debe ejercer una observación estrecha de la tensión en lactantes cuyas madres hayan tomado IECA (ver secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

Debido a que no se dispone de información sobre el uso de COVERSYL 5 mg durante la lactancia, COVERSYL 5 mg no está recomendado y son preferibles tratamientos alternativos con perfiles de seguridad bien establecidos durante la lactancia, especialmente en lactantes neonatos o pretérmino.

Fertilidad

Este medicamento no afecta a las funciones de reproducción ni a la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas

COVERSYL no influye directamente sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas pero, en algunos pacientes, se pueden producir reacciones individuales relacionadas con la disminución de la presión arterial, particularmente al inicio del tratamiento o en combinación con otro medicamento antihipertensivo. Por tanto, la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas puede verse alterada.

4.8 Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad del perindopril es coherente con el perfil de seguridad de los IECA.

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, erupción cutánea, calambres musculares y astenia.

b. Listado tabulado de reacciones adversas

Se han descrito las siguientes reacciones adversas durante los ensayos clínicos y el uso poscomercialización de perindopril, clasificándose 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 G6PDH (ver sección 4.4)	Muy rara
	Trombocitopenia	Muy rara
Trastornos endocrinos	Síndrome de 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	Depresión	Poco frecuente*
	Alteraciones del estado de ánimo	Poco frecuente
	Alteraciones del sueño	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuente
	Mareos	Frecuente
	Vértigo	Frecuente

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
	Parestesia	Frecuente
	Somnolencia	Poco frecuente*
	Síncope	Poco frecuente*
	Estado confusional	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 fuerte en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4)	Muy rara
Trastornos vasculares	Hipotensión (y efectos relacionados con la hipotensión)	Frecuente
	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	Tos	Frecuente
	Disnea	Frecuente
	Broncoespasmo	Poco frecuente
	Neumonía eosinófila	Muy rara
	Rinitis	Muy rara
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Frecuente
	Estreñimiento	Frecuente
	Diarrea	Frecuente
	Disgeusia	Frecuente
	Dispepsia	Frecuente
	Náuseas	Frecuente
	Vómitos	Frecuente
	Boca seca	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 cutánea	Frecuente
	Urticaria (ver sección 4.4)	Poco frecuente
	Angioedema de la cara, extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y/o laringe	Poco frecuente
	Reacciones de fotosensibilidad	Poco frecuente*
	Penfigoide	Poco frecuente*
	Hiperhidrosis	Poco frecuente
	Empeoramiento de la psoriasis	Rara*
	Eritema multiforme	Muy rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares	Frecuente
	Artralgia	Poco frecuente*
	Mialgia	Poco frecuente*
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal	Poco frecuente
	Insuficiencia renal aguda	Rara
	Anuria/oliguria	Rara*

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
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	Bilirrubina elevada en sangre	Rara
	Enzimas hepáticas elevadas	Rara
	Urea elevada en sangre	Poco frecuente*
	Creatinina elevada en sangre	Poco frecuente*
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Caída	Poco frecuente*

*Frecuencia calculada a partir de datos de ensayos clínicos para los acontecimientos adversos notificados espontáneamente

Ensayos clínicos

Durante el periodo de aleatorización del estudio EUROPA, solo se registraron las 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 de placebo. Entre los pacientes tratados con perindopril, se observó hipotensión en 6 pacientes, angioedema en 3 pacientes y paro cardíaco 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 de 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 nacional de notificación: Agencia nacional de seguridad del medicamento y productos sanitarios (ANSM) y red de Centros Regionales de Farmacovigilancia - Sito web: www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9 Sobredosis

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

El tratamiento recomendado de la sobredosis consiste en la infusión intravenosa de una disolución de cloruro de sodio de 9 mg/mL (0,9 %). Si ocurre hipotensión, se colocará al paciente en decúbito. Si está disponible, puede valorarse el tratamiento con una perfusión de angiotensina II y/o catecolaminas 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 séricas de creatinina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), monofármacos, código ATC: C09AA04

Mecanismo de acción

El perindopril es un inhibidor de la enzima que transforma la angiotensina I en angiotensina II (enzima convertidora de angiotensina, ECA). La enzima convertidora, o cinasa, es una exopeptidasa que transforma la angiotensina I en la sustancia vasoconstrictora angiotensina II y descompone la sustancia vasodilatadora bradisinina en su heptapéptido inactivo.

La inhibición de la ECA determina un descenso de la angiotensina II plasmática que aumenta la actividad plasmática de la renina (por inhibición de la autorregulación negativa de la liberación de renina) y disminuye la secreción de aldosterona. Como la ECA inactiva la bradisinina, su inhibición también aumenta la actividad de los sistemas circulantes y locales de calicreína-cinina (y, en consecuencia, del sistema de prostaglandinas). Es posible que este mecanismo contribuya al efecto hipotensor de los IECA y sea responsable, en parte, de algunos de sus efectos secundarios (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 y seguridad clínica

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 y en bipedestación.

El perindopril reduce las resistencias vasculares periféricas, con lo que disminuye la presión arterial. En consecuencia, aumenta el flujo sanguíneo periférico y no se modifica la frecuencia cardíaca.

El flujo sanguíneo renal aumenta por norma, mientras que la tasa de filtración glomerular (TFG) 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 valle son aproximadamente el 87-100 % de los efectos pico. La presión arterial desciende con rapidez. Si el paciente responde, la normalización de la presión se obtiene durante el primer mes de tratamiento y se mantiene sin que aparezca taquifilaxia.

La retirada del tratamiento no induce ningún efecto de rebote.

El perindopril reduce la hipertrofia ventricular izquierda.

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

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

Insuficiencia cardíaca

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

Los estudios en 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 2,5 mg de perindopril arginina a pacientes con insuficiencia cardíaca leve o moderada no comportó ningún descenso significativo de la presión arterial, en comparación con un placebo.

Pacientes con enfermedad coronaria estable

El estudio EUROPA fue un ensayo clínico multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 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 (equivalente a 10 mg de perindopril arginina) (n = 6 110) o placebo (n = 6 108).

La población del ensayo sufre enfermedad coronaria sin manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca.

En total, el 90 % de los pacientes había tenido un infarto de miocardio previo y/o una revascularización coronaria previa. La mayoría de los pacientes recibió la medicación del estudio añadida a la terapia convencional que incluía antiagregantes plaquetarios, agentes hipolipemiantes y betabloqueantes.

El criterio principal de eficacia consistió en una variable combinada de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y/o parada cardíaca con respuesta a la reanimación. El tratamiento con 8 mg de perindopril (equivalente a 10 mg de perindopril arginina) una vez al día produjo una reducción absoluta

significativa en la variable principal de 1,9 % (reducción del riesgo relativo (RRR) del 20 %, IC 95 % [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 % correspondiente a una RRR del 22,4 % (IC 95 % [12,0; 31,6] – p <0,001) en la variable principal en comparación con el placebo.

Población pediátrica

Se desconocen la eficacia y la seguridad de uso de perindopril en niños y adolescentes (menores de 18 años).

En un estudio clínico abierto y no comparativo, 62 niños hipertensos de 2 a 15 años de edad y con una TFG >30 mL/min/1,73 m² recibieron una dosis media de perindopril de 0,07 mg/kg.

La dosis podía adaptarse a cada paciente en función de su perfil y su respuesta tensional hasta una dosis máxima de 0,135 mg/kg/día.

Cincuenta y nueve (59) pacientes terminaron la fase inicial de 3 meses de tratamiento y 36 pacientes terminaron la fase de ampliación del estudio, lo que corresponde a un seguimiento de al menos 24 meses (duración media del estudio: 44 meses).

La presión arterial sistólica y diastólica permaneció estable entre la inclusión y la última evaluación en los pacientes tratados anteriormente con otros antihipertensivos, y disminuyó en los pacientes que no habían recibido nunca tratamiento antihipertensivo.

Más del 75 % de los niños mostraba una presión arterial sistólica y diastólica inferior al percentil 95º en la última evaluación.

La seguridad de uso se corresponde con el perfil de seguridad de uso conocido de perindopril.

Datos procedentes de ensayos clínicos relativos al bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Se analizó el uso de la asociación de un IECA con un ARA II en el transcurso de dos grandes ensayos 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*)).

El estudio ONTARGET se realizó en pacientes que tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular o enfermedad cerebrovascular, o que presentaban diabetes tipo 2 con afectación de órganos diana. El estudio VA NEPHRON-D se realizó en pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética.

En comparación con la monoterapia, estos estudios no han mostrado ningún efecto beneficioso significativo en la evolución renal y/o cardiovascular ni en la mortalidad, y en cambio se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, insuficiencia renal aguda y/o hipotensión.

Estos resultados son también aplicables a los demás IECA y ARA II, teniendo en cuenta la similitud de sus propiedades farmacodinámicas.

Los IECA y los ARA II no deben, por lo tanto, utilizarse en combinación en el caso de pacientes con nefropatía diabética.

El estudio ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) se realizó con el fin de evaluar el beneficio de la adición de aliskirén al tratamiento habitual mediante IECA o ARA II en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal crónica, con o sin trastornos cardiovasculares. Este estudio se interrumpió prematuramente debido al aumento del riesgo de acontecimientos adversos. Las muertes de origen cardiovascular y los accidentes cerebrovasculares fueron más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo; de igual modo, los acontecimientos adversos y algunos acontecimientos adversos graves tales como la hiperpotasemia, la hipotensión y la insuficiencia renal se notificaron con mayor frecuencia en el grupo de aliskirén que en el grupo 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 del perindopril es de una hora.

El perindopril es un profármaco.

El 27 % de la dosis de perindopril administrado alcanza la circulación sanguínea como metabolito activo, el perindoprilato. 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 de alimentos reduce la conversión hacia el perindoprilato y, por ende, la biodisponibilidad, el perindopril arginina 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 concentración plasmática.

Distribución

El volumen de distribución del perindoprilato libre se aproxima a 0,2 L/kg. La unión del perindoprilato a las proteínas plasmáticas es del 20 %, principalmente a la ECA, y depende de la concentración.

Eliminación

El perindoprilato se excreta en la orina y la semivida terminal de la fracción libre se aproxima a 17 horas, con lo que el estado de equilibrio se establece antes de 4 días.

Poblaciones especiales

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

La cinética del perindopril se modifica en la 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 precisa ningún ajuste posológico (ver secciones 4.2 y 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Durante los estudios de toxicidad crónica por vía oral del perindopril (ratas y monos), el órgano diana fue el riñón, con una alteración reversible.

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

En los estudios toxicológicos de reproducción (ratas, ratones, conejos y monos) no se advirtió ningún signo de embriotoxicidad o teratogenicidad. Sin embargo, los IECA inducen, como grupo, 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 una mayor mortalidad peri y posnatal. La fertilidad no se vio alterada en los machos o hembras de rata.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo:

Lactosa monohidrato, estearato de magnesio, maltodextrina, sílice coloidal hidrófoba, carboximetilalmidón sódico (tipo A)

Recubrimiento pelicular:

Macrogol 6000, glicerol, hipromelosa, complejos cúpricos de clorofilinas, estearato de magnesio, dióxido de titanio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase de comprimidos de polipropileno blanco con un reductor de flujo de polietileno y un tapón opaco blanco que contiene un gel desecante.

Cajas de 5, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60 (60 o 2 envases de 30), 84 (84 o 3 envases de 28), 90 (90 o 3 envases de 30), 100 (100 o 2 envases de 50), 120 (120 o 4 envases de 30) o 500 comprimidos (500 o 10 envases de 50).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LES LABORATOIRES SERVIER
50 RUE CARNOT
92284 SURESNES CEDEX
FRANCIA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

34009 366 591 2 4: 5 comprimidos en envase (polipropileno)
34009 366 592 9 2: 10 comprimidos en envase (polipropileno)
34009 366 593 5 3: 14 comprimidos en envase (polipropileno)
34009 366 594 1 4: 20 comprimidos en envase (polipropileno)
34009 301 269 7 4: 28 comprimidos en envase (polipropileno)
34009 366 595 8 2: 30 comprimidos en envase (polipropileno)
34009 366 596 4 3: 50 comprimidos en envase (polipropileno)
34009 366 597 0 4: 60 comprimidos en envase (polipropileno)
34009 301 269 8 1: 84 comprimidos en envase (polipropileno)
34009 366 598 7 2: 90 comprimidos en envase (polipropileno)
34009 566 166 3 3: 100 comprimidos en envase (polipropileno)
34009 566 168 6 2: 120 comprimidos en envase (polipropileno)
34009 566 169 2 3: 500 comprimidos en envase (polipropileno)

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

[Para completar posteriormente por el titular]

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08 de noviembre de 2021

11. DOSIMETRÍA

No procede.

12. INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN DE RADIOFÁRMACOS

No procede.