CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS,EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	COVERSYL® 5 mg (perindopril arginina)
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto
Fortaleza:	5 mg
Presentación:	Estuche por un frasco blanco de PP con 30 comprimidos recubiertos.
Titular del Registro Sanitario, país:	LES LABORATOIRES SERVIER, SURESNES, FRANCIA.
Fabricante, país:	LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE, GIDY, FRANCIA.
Número de Registro Sanitario:	M-16-192-C09
Fecha de Inscripción:	25 de octubre de 2016

Composición:

Cada comprimidos recubierto contiene:

perindopril arginina	5,0 mg
lactosa monohidratada	72,58 mg

Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30°C.

Indicaciones terapéuticas:

Hipertensión:

Tratamiento de la hipertensión

Enfermedad coronaria estable:

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

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 con el tratamiento previo con IECA.

Angioedema hereditario o idiopático.

Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones Advertencias y Precauciones y Embarazo y Lactancia);

Uso concomitante de Coversyl con productos que contienen aliskireno en pacientes con diabetes *mellitus* o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73m²) (ver secciones Interacciones y Propiedades Farmacodinámicas).

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

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; ésta afecta principalmente a los pacientes con disminución de la volemia debida, por ejemplo, al tratamiento diurético, la restricción de sal en la dieta, la diálisis, la diarrea o los vómitos o bien con una hipertensión grave dependiente de la renina (ver secciones Interacciones y Reacciones Adversas). Se ha observado hipotensión sintomática entre los pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática, con insuficiencia renal asociada y sin ella. Esta complicación se da sobre todo entre los pacientes con los grados más intensos de insuficiencia cardiaca, que se reflejan en la administración de dosis altas de los diuréticos de asa, la hiponatremia o la insuficiencia renal funcional. El inicio del tratamiento y el ajuste posológico se deben vigilar cuidadosamente cuando el paciente corre más riesgo de hipotensión sintomática (ver secciones Posología y Reacciones Adversas). 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 ocurre hipotensión, hay que colocar al paciente en decúbito supino y, si procede, administrar una infusión intravenosa de una solución de cloruro sódico 9mg/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 puede inducir un descenso adicional de la presión arterial de algunos pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva que tienen una presión arterial normal o reducida. Este es un efecto previsible y no suele motivar la retirada del tratamiento. Si la hipotensión se torna sintomática, puede ser necesario reducir la dosis o suspender COVERSYL.

Estenosis aórtica y mitral / miocardiopatía hipertrófica:

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

Insuficiencia renal:

En caso de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min) hay que ajustar la dosis inicial de perindopril según el aclaramiento de creatinina del paciente (ver Posología) y, luego, en función de la respuesta del paciente al tratamiento. La vigilancia sistemática del potasio y de la creatinina forman parte de la práctica médica habitual en estos casos (ver Reacciones Adversas). La hipotensión que sigue al comienzo del tratamiento con IECA de los pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática puede mermar más aún la función renal. Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda, casi siempre reversible. Así mismo, se han comunicado elevaciones de la urea en sangre y de la creatinina en el suero que, de ordinario, revierten al retirar el tratamiento entre algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria renal de un riñón, tratados con IECA. Así

sucede, sobre todo, entre pacientes con insuficiencia renal. Si hay hipertensión renovascular, el riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal aumenta. El tratamiento de estos pacientes debe iniciarse con una estrecha vigilancia médica; se administrarán dosis bajas y se ajustará cuidadosamente la posología. Como el tratamiento con diuréticos puede agravar las circunstancias anteriores, conviene retirarlo y vigilar la función renal durante las primeras semanas del tratamiento con COVERSYL.

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

Hemodiálisis:

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

Trasplante de riñón:

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

Hipersensibilidad y angioedema:

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

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

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con el tratamiento con IECA presentan un mayor riesgo de angioedema con los IECA (ver Contraindicaciones). Se ha notificado raramente angioedema intestinal en pacientes tratados con IECAs. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos no hubo angioedema facial previo y los niveles de esterasa C-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó mediante diversos procedimientos incluyendo TAC abdominal, ultrasonidos o cirugía y los síntomas revirtieron tras interrumpir el tratamiento con el IECA. El angioedema intestinal deberá incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes tratados con IECAs que presenten dolor abdominal.

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

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

Reacciones anafilácticas durante la desensibilización: Los pacientes que reciben IECA durante el tratamiento desensibilizante (p. ej., veneno de himenópteros) pueden sufrir

reacciones anafilactoides. Estas reacciones se evitan si se suspenden de forma temporal los IECA, pero reaparecen si se procede a una reexposición inadvertida.

Insuficiencia hepática:

En raras ocasiones, los IECA se han asociado con un síndrome de ictericia colestásica, que progresa hacia la necrosis hepática fulminante y (a veces) la muerte. Se ignora el mecanismo de este síndrome.

Los pacientes que reciben IECA y presentan ictericia o elevaciones llamativas de las enzimas hepáticas deben suspender el IECA y ser sometidos a la vigilancia médica pertinente (ver Reacciones Adversas).

Neutropenia/agranulocitosis/trombocitopenia/anemia:

Entre los pacientes tratados con IECA se han descrito casos de neutropenia o agranulocitosis, trombocitopenia y anemia. La neutropenia rara vez afecta a los pacientes con función renal normal y sin ninguna complicación. El perindopril se debe utilizar con sumo cuidado si el paciente presenta una enfermedad del colágeno vascular, recibe tratamiento con inmunosupresores, alopurinol o procainamida, o reúne una combinación de estos factores, sobre todo si sufre insuficiencia renal.

Algunos de estos pacientes han presentado infecciones graves que, en casos aislados, no respondieron al tratamiento antibiótico intensivo. Cuando se administre perindopril a estos pacientes se recomienda vigilar periódicamente el recuento leucocítico y advertirles para que notifiquen cualquier signo de infección (por ej. dolor de garganta, fiebre).

Raza:

Los IECA causan más angioedema entre los pacientes de raza negra que de otras razas.

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

Tos:

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

Cirugía y anestesia:

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

Hiperpotasemia:

Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido perindopril. 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 cardiaca aguda, acidosis metabólica y uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (ej. espironolactona, eplerenona, triamtereno, o amilorida), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio; o aquellos pacientes tratados con otros medicamentos asociados con aumentos del potasio sérico (ej. heparina). El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio, particularmente en pacientes con insuficiencia renal, puede conducir a un aumento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, algunas veces mortales. Si se considera necesario el uso concomitante de alguno

de los fármacos antes mencionados, deberán utilizarse con precaución y con una monitorización frecuente del potasio sérico (ver Interacciones).

Pacientes diabéticos:

Durante el primer mes de tratamiento con un IECA hay que vigilar de cerca el control glucémico de los pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos oral o insulina. (Ver Interacciones).

Litio:

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

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

En general, no se aconseja combinar perindopril con fármacos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contengan potasio (ver Interacciones).

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

Existen pruebas que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de la angiotensina II o aliskinero aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y de disminución de la función renal (incluso insuficiencia renal aguda). Por tanto, no se recomienda el bloqueo doble del SRAA mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de la angiotensina II o aliskireno (ver Interacciones y Farmacodinamia)

Si el tratamiento por bloqueo doble se considera como absolutamente esencial, solo debe ser administrado bajo la supervisión de un especialista y sujeto a una vigilancia estrecha y frecuente de la función renal, los electrolitos y la presión arterial.

Los inhibidores de la ECA y los antagonistas del receptor de la angiotensina II no deben ser utilizados de manera concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Embarazo:

No debe iniciarse durante el embarazo el tratamiento con inhibidores de la ECA. A menos que la continuación del tratamiento con un IECA se considere indispensable, las pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se confirma el embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente, y, si se considera adecuado, debe iniciarse un tratamiento alternativo (ver Contraindicaciones y Embarazo y Lactancia).

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia), o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Efectos indeseables:

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, exantema, calambres musculares y astenia. b. Listado tabulado de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos y/o en el uso postcomercialización con perindopril y se enumeran según la siguiente convención de frecuencia:

Muy frecuentes (□1/10); frecuentes (□1/100, <1/10); poco frecuentes (□1/1000, <1/100); raras

(□1/10000, <1/1000); muy raras (<1/10000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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 hemoblobina y disminución del hematocrito Muy rara

Leucopenia/neutropenia Muy rara

Anemia hemolítica en pacientes con carencia congénita de G-6PDH (ver Advertencias) Muy rara

Trombocitopenia Muy rara

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Hipoglucemia (ver Advertencias e Interacciones) Poco frecuente*

Hiperpotasemia, que revierte con la suspensión del tratamiento (ver Advertencias) Poco frecuente*

Hiponatremia Poco frecuente*

Trastornos psiquiátricos

Alteraciones del estado de ánimo Poco frecuente

Alteraciones del sueño Poco frecuente

Trastornos del sistema nervioso

Mareos Frecuente

Cefalea Frecuente

Parestesia Frecuente

Vértigo Frecuente

Somnolencia Poco frecuente*

Síncope Poco frecuente*

Confusión Muy rara

Trastornos oculares

Alteraciones visuales Frecuente

Trastornos del oído y del laberinto

Acúfenos Frecuente

Trastornos cardiacos Palpitaciones Poco frecuente*

Taquicardia Poco frecuente*

Angina de pecho (ver Advertencias) Muy rara

Arritmia Muy rara

Infarto de miocardio, posiblemente secundario a hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo (ver Advertencias) Muy rara

Trastornos vasculares Hipotensión (y efectos relacionados con la hipotensión) Frecuente

Vasculitis Poco frecuente*

Ictus posiblemente secundario a hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo (ver Advertencias) Muy rara

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Tos Frecuente

Disnea Frecuente

Broncoespasmo Poco frecuente

Neumonía eosinofílica Muy rara

Rinitis Muy rara

Trastornos gastrointestinales

Estreñimiento Frecuente

Dolor abdominal 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 Advertencias) Muy rara

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Prurito Frecuente

Erupción Frecuente

Urticaria (Advertencias) Poco frecuente

Angioedema de la cara, extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y/o laringe, (Advertencias) Poco frecuente

Reacciones de fotosensibilidad Poco frecuente*

Penfigoide Poco frecuente*

Hiperhidrosis Poco frecuente

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 Muy rara

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Disfunción eréctil Poco frecuente

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Astenia Frecuente

Dolor torácico Poco frecuente*

Malestar general Poco frecuente*

Edema periférico Poco frecuente*

Pirexia Poco frecuente*

Exploraciones complementarias

Urea elevada en sangre Poco frecuente*

Creatinina elevada en sangre Poco frecuente*

Bilirrubina elevada en sangre Rara

Elevación de las enzimas hepáticas Rara

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Caídas 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 6122 pacientes tratados con perindopril y 12 (0,2%) de los 6107 pacientes del grupo placebo. Entre los pacientes tratados con perindopril, se observó hipotensión en 6 pacientes, angiodema en 3 pacientes y paro cardíaco repentino en 1 paciente. Un mayor número de pacientes tratados con perindopril 6,0% (n=366) abandonó el tratamiento debido a tos, hipotensión u otra intolerancia en comparación con el grupo placebo, 2,1% (n=129).

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar 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 Anexo V.

Posología y método de administración:

Posología

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

Hipertensión:

COVERSYL se puede utilizar en monoterapia o combinado con otros grupos de antihipertensivos. (ver Contraindicaciones ,Advertencias ,Interacciones y Farmacodinamia).

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 del facultativo.

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 puede aparecer hipotensión sintomática, sobre todo si el paciente recibe tratamiento concomitante con diuréticos. Por eso, se recomienda cautela, pues estos pacientes pueden presentar una pérdida de volumen o de sal.

En la medida de lo posible, el diurético se suspenderá de 2 a 3 días antes de iniciar el tratamiento con

COVERSYL (ver Advertencias).

Si no se puede 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 ancianos debe iniciarse con una dosis de 2,5 mg, que se puede aumentar progresivamente hasta 5 mg al cabo de un mes y luego hasta 10 mg, si procede, dependiendo de la función renal (véase el cuadro más adelante).

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 ancianos 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 tabla 1 “Ajuste posológico en la insuficiencia renal”). La dosis se incrementará sólo si la dosis previa más baja se tolera bien.

Población especial:

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
ClCR ≥ 60	5 mg al día
30 < ClCR < 60	2,5 mg al día
15 < ClCR < 30	2,5 mg en días alternos
Pacientes hemodializados *	
ClCR < 15	2,5 mg en el día de la diálisis

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

Pacientes con insuficiencia hepática:

Los pacientes con insuficiencia hepática no requieren ningún ajuste posológico (ver secciones Advertencias y Farmacocinética)*.*

Población pediátrica:

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

Los datos actualmente disponibles son descritos en Farmacodinamia pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología.

Por eso, 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.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Datos procedentes de ensayos clínicos han demostrado que el bloqueo doble del sistema reninaangiotensina- aldosterona (SRAA) a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de la angiotensina II o aliskireno está asociado con un aumento en la frecuencia de reacciones adversas, como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluso insuficiencia renal aguda) en comparación al uso de un agente con acción sobre el SRAA solo (ver secciones Contraindicaciones , Advertencias y Farmacodinamia).

Medicamentos inductores de hiperpotasemia

Algunos medicamentos o clases terapéuticas pueden aumentar la aparición de hiperpotasemia: aliskiren, sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina-II, AINE, heparinas, agentes inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus, trimetoprima. La combinación de estos fármacos aumenta el riesgo de hiperpotasemia.

Uso concomitante contraindicado (ver Contraindicaciones):

Aliskiren:

En pacientes diabéticos o con insuficiencia renal, riesgo de hiperpotasemia, empeoramiento de la función renal y aumento de la morbimortalidad cardiovascular. Uso concomitante no recomendado (ver Advertencias):

Aliskiren:

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

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

Se ha descrito en la bibliografía que, en pacientes con enfermedad ateroesclerótica establecida, insuficiencia cardiaca, o diabetes con lesión de órganos diana, el tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina se asocia a una mayor frecuencia de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y empeoramiento de la función renal (incluida insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un único agente del sistema reninaangiotensina- 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, los niveles de potasio y la presión arterial.

Estramustina:

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

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

Hiperpotasemia (potencialmente letal), particularmente en combinación con insuficiencia renal (efectos hiperpotasémicos aditivos). Se desaconseja la combinación de perindopril con los medicamentos citados (ver Advertencias). No obstante, si estuviera indicado el uso concomitante, se administrarán con prudencia y bajo vigilancia periódica del potasio sérico. Para el uso de espironolactona en la insuficiencia cardiaca, ver más adelante.

Litio:

Se han notificado incrementos reversibles en las concentraciones séricas del litio así como intoxicación 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 valores séricos del litio (ver Advertencias).

Uso concomitante que requiere precaución especial:

Agentes antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales):

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

Baclofeno:

Aumento del efecto antihipertensivo. Monitorizar la presión arterial y ajustar la dosis del antihipertensor 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 presión 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 la 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 volver a administrar 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 la insuficiencia cardiaca congestiva tratada con diuréticos, el inhibidor de la ECA debe iniciarse a una dosis muy baja, y si es posible después de reducir la dosis del diurético no ahorrador de potasio asociado.

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

Diuréticos ahorradores de potasio (eplerenona, espironolactona):

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

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

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

Se recomienda una estrecha supervisión de la potasemia y la creatinemia en el primer mes de tratamiento una vez a la semana al principio y, después, mensualmente. Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluido el ácido acetilsalicílico 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 AINEs no selectivos), puede reducir el efecto antihipertensivo. El uso concomitante de inhibidores de la ECA con AINEs 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.

Uso concomitante que requiere algún tipo de precaución***:***

Antihipertensivos y vasodilatadores:

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

Gliptinas (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina vildagliptina):

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

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

Simpaticomiméticos:

Los simpaticomiméticos pueden disminuir los efectos antihipertensivos de los IECA.

Oro:

Raramente se han comunicado reacciones nitritoides (los síntomas incluyen enrojecimiento facial,naúseas, vómitos e hipotensión) en pacientes tratados con oro por vía inyectable (aurotiomalato de sodio) y con tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA incluyendo perindopril.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo:

El uso de inhibidores de la ECA no está recomendado durante el primer trimestre del embarazo (ver Advertencias). El uso de inhibidores de la ECA está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones Contraindicaciones y Advertencias).

La evidencia epidemiológica relativa 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 inhibidores de la ECA, las pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se confirma un

embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA, y, si se considera adecuado, debe iniciarse un tratamiento alternativo. Se sabe que la exposición a IECAs durante el segundo y tercer trimestre del embarazo inducen fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección Datos Preclínicos). Se recomienda una exploración ecográfica de la función renal y del cráneo si se ha producido una exposición a inhibidores de la ECA desde el segundo trimestre de embarazo. Se debe realizar una observación estrecha en relación a hipotensión en lactantes cuyas madres hayan tomado inhibidores de la ECA (ver también Contraindicaciones y Advertencias).

Lactancia:

Debido a que no se dispone de información sobre el uso de COVERSYL durante la lactancia,

COVERSYL no está recomendado y son preferibles tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente en lactantes neonatos y prematuros.

Fertilidad:

No hubo ningún efecto sobre la función reproductora o fertilidad.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

COVERSYL no tiene influencia directa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, pero en algunos pacientes pueden aparecer reacciones individuales relacionadas con una menor presión arterial, en particular al inicio del tratamiento o en combinación con otros medicamentos antihipertensivos.

Por ello la capacidad para conducir o utilizar máquinas puede estar alterada.

Sobredosis:

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

El tratamiento recomendado de la sobredosificación consiste en la infusión intravenosa de una solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0.9%). Si ocurre hipotensión, se colocará al paciente en posición de shock. Si se dispone de angiotensina II y de catecolaminas se pueden infundir por vía intravenosa.

Para eliminar el perindopril de la circulación general se recurre a la hemodiálisis. (ver Advertencias). La bradicardia rebelde al tratamiento exige la colocación de un marcapasos. Hay que vigilar en todo momento las constantes vitales, los electrolitos séricos y las concentraciones de creatinina.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la ECA, monofármacos. Código ATC: C09AA04

Mecanismo de acción

El perindopril es un inhibidor de la enzima que transforma la angiotensina I en angiotensina II (enzima conversora de la angiotensina, ECA). La enzima conversora, o cinasa, es una exopeptidasa que transforma la angiotensina I en la sustancia vasoconstrictora angiotensina II y descompone, asimismo, la sustancia vasodilatadora bradicinina en su heptapéptido inactivo. La inhibición de la ECA determina un descenso de la angiotensina II plasmática que aumenta la actividad plasmática de la renina (por inhibición del circuito de retroalimentación negativa de liberación de renina) y disminuye la secreción de aldosterona. Como la ECA

inactiva la bradicinina, su inhibición también aumenta la actividad de los sistemas circulantes y locales de calicreína-cinina (y, en consecuencia, del sistema de prostaglandinas). Es posible que este mecanismo contribuya al efecto hipotensor de los IECA y responda, en parte, de algunos efectos secundarios (p. ej., tos).

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

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 supino y en bipedestación.

El perindopril reduce las resistencias vasculares periféricas, con lo que disminuye la presión arterial.

En consecuencia, el flujo sanguíneo periférico se eleva y no se modifica la frecuencia cardiaca.

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

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

La presión arterial desciende con rapidez. Si el paciente responde, la normalización se obtiene antes de un mes y se mantiene sin que aparezca taquifilaxia. La retirada del tratamiento no induce ningún efecto de rebote.

El perindopril reduce la hipertrofia ventricular izquierda.

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

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

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 aleatorizados a 8 mg de perindopril terbutilamina (equivalente a 10 mg de perindopril arginina) (n=6.110) o placebo (n=6.108). La población del ensayo tenía signos de enfermedad arterial coronaria sin manifestaciones clínicas de insuficiencia cardiaca. En total, el 90% de los pacientes tenía antecedentes de infarto de miocardio y/o una revascularización coronaria. La mayoría de los pacientes recibió la medicación de estudio añadida al tratamiento convencional que incluía antiagregantes plaquetarios, hipolipemiantes y betabloqueantes.

El criterio principal de eficacia fue una variable combinada compuesta por mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y/o paro cardíaco con reanimación. El tratamiento con 8 mg de perindopril terbutilamina (equivalente a 10 mg de perindopril arginina) una vez al día, consiguió una reducción absoluta significativa de 1,9% (reducción del riesgo relativo del 20%, 95%IC [9,4; 28,6] –p<0,001) en la variable principal.

En los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y/o revascularización, se observó una reducción absoluta del 2,2%, en la variable principal en comparación con el placebo,

que se correspondió con una reducción del riesgo relativo del 22,4% (95%IC [12,0; 31,6] – p<0,001).

Uso pediátrico

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

En un ensayo clínico no comparativo abierto en 62 niños con hipertensión de 2 a 15 años con una tasa de filtrado glomerular > 30 mL/min/1,73 m2, los pacientes recibieron perindopril a una dosis media de 0,07 mg/kg. La dosis fue individualizada de acuerdo con el perfil del paciente y la respuesta de la presión arterial hasta una dosis máxima de 0,135 mg/kg/día.

59 pacientes terminaron el periodo de tres meses y 36 pacientes terminaron el periodo de extensión del estudio, o sea que fueron seguidos por lo menos durante 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 tratamientos antihipertensivos, y disminuyó en los pacientes sin tratamiento previo.

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

La seguridad coincidió con el perfil de seguridad conocido del perindopril.

Datos del ensayo clínico sobre el bloqueo doble del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

El uso combinado de un inhibidor de la ECA con un antagonista del receptor de la angiotensina II fue examinado en 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 fue efectuado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o enfermedad cerebrovascular, o que padecían de diabetes mellitus de tipo 2 con evidencia de lesiones de un órgano blanco. El estudio VA NEPHRON-D fue efectuado en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no demostraron ningún efecto benéfico significativo sobre los resultados renales y/o cardiovasculares y la mortalidad, mientras que se observó un aumento en el riesgo de hiperpotasemia, lesión aguda renal y/o hipotensión en comparación a la monoterapia.

Estos resultados también son pertinentes para otros inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina II, dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas.

Los inhibidores de la ECA y los antagonistas del receptor de la angiotensina II por tanto no deben ser utilizados de manera concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

El estudio ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease*

Endpoints) fue diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskireno a un tratamiento estándar con un inhibidor de la ECA o un antagonistas del receptor de la angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas enfermedades. El estudio fue terminado de manera prematura debido a un aumento en el riesgo de resultados adversos.

Los fallecimientos de origen cardiovascular y los accidentes vasculares cerebrales fueron más frecuentes en el grupo aliskireno que en el grupo placebo y los acontecimientos

adversos y reacciones adversas graves como la hiperpotasemia, hipotensión en insuficiencia renal, fueron señalados con más frecuencia en el grupo aliskireno que en el grupo placebo.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción

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

Perindopril es un profármaco. El veintisiete por ciento de la dosis administrada de perindopril alcanza la circulación sanguínea como el metabolito activo perindoprilato. Además del peridoprilato activo, perindopril genera 5 metabolitos, todos inactivos. La concentración plasmática máxima de perindoprilato se alcanza al cabo de 3 - 4 horas.

Dado que la ingestión de alimentos disminuye la conversión a perindoprilato, y por tanto la biodisponibilidad, perindopril arginina debe administrarse por vía oral en una dosis diaria única, por la mañana, antes del desayuno.

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

Distribución

El volumen de distribución del perindoprilato no ligado es de aproximadamente 0,2 l/kg. La unión del

perindoprilato a las proteínas plasmáticas es del 20%, fundamentalmente a la enzima conversora de angiotensina, pero es dependiente de la concentración.

Eliminación

Perindoprilato se excreta en la orina y la semivida eficaz de la fracción no ligada es de aproximadamente 17 horas, alcanzando el estado estacionario antes de 4 días.

Población especial

La eliminación de perindoprilato está disminuida en los ancianos y también en pacientes con insuficiencia renal o cardiaca. Conviene ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal, según el grado de alteración (aclaramiento de creatinina).

La depuración del perindoprilato durante la diálisis corresponde a 70 ml/min. La cinética de perindopril se ve modificada en caso de cirrosis: la depuración hepática de la molécula precursora se reduce a la mitad. No obstante, la cantidad de perindoprilato formado no disminuye y, por tanto, no se precisa ningún ajuste de dosis (ver secciones Posología y Advertencias).

Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

En los estudios sobre la toxicidad para la función reproductora (ratas, ratones, conejos y monos) no se advirtió ningún signo de toxicidad embrionaria ni de teratogenia. Sin embargo, los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina inducen, como grupo, efectos adversos para el desarrollo fetal tardío que determinan la muerte fetal y malformaciones congénitas entre los roedores y conejos: se han observado lesiones renales y una mayor mortalidad peri y posnatal. No se vio afectada la fertilidad en ratas macho y hembra. Durante los estudios de larga duración con ratas y ratones no se observaron efectos cancerígenos.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 25 de octubre de 2016.