

RESUMEN EUROPEO DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

NOTA:

ESTE RCP ES EL QUE ESTABA ANEXO A LA DECISIÓN DE LA COMISIÓN CONFORME ESTA REMISIÓN EL TEXTO ERA CORRECTO EN ESE MOMENTO.

LA EMEA NO MANTIENE SUBSECUENTEMENTE CUALQUIER POSIBLE CAMBIO, Y PUEDE QUE NO REPRESENTE EL TEXTO ACTUAL.

1. DENOMINACION DEL MEDICAMENTO

<COVERSYL y denominaciones asociadas (véase anexo I)>, <dosis>, comprimidos
[Se rellenará en cada país]

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

<COVERSYL y denominaciones asociadas > 2 mg:

2 mg de la sal terbutilamínica de perindopril, equivalentes a 1,669 mg de perindopril

<COVERSYL y denominaciones asociadas> 4 mg:

4 mg de la sal terbutilamínica de perindopril, equivalentes a 3,338 mg de perindopril

Cada comprimido contiene:

2 mg de la sal terbutilamínica de perindopril, equivalentes a 1,669 mg de perindopril

4 mg de la sal terbutilamínica de perindopril, equivalentes a 3,338 mg de perindopril

[Se rellenará en cada país]

Lista de excipientes, en 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprimidos.

[Se rellenará en cada país]

4. DATOS CLINICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipertensión

Tratamiento de la hipertensión

Insuficiencia cardíaca

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca sintomática

4.2 Posología y forma de administración

Se recomienda tomar <COVERSYL y denominaciones asociadas > una vez al día, por la mañana, antes del desayuno.

Esta dosis se ajustará según las características de cada paciente (véase 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”) y la respuesta de la presión arterial.

Hipertensión

<COVERSYL y denominaciones asociadas> se puede utilizar en monoterapia o combinado con otros grupos antihipertensivos.

La posología inicial recomendada es de 4 mg, una vez al día, por la mañana.

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

La dosis se puede incrementar hasta 8 mg, una vez al día, al cabo de un mes de tratamiento.

Tras iniciar el tratamiento con <COVERSYL y denominaciones asociadas> 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 y denominaciones asociadas> (véase la sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Si no se puede retirar el diurético, el tratamiento con <COVERSYL y denominaciones asociadas> se iniciará con una dosis de 2 mg. Hay que vigilar la función renal y el potasio sérico. La posología posterior de <COVERSYL y denominaciones asociadas> 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 mg, que se puede aumentar progresivamente hasta 4 mg al cabo de un mes y luego hasta 8 mg, si procede, dependiendo de la función renal (véase el cuadro más adelante).

Insuficiencia cardíaca sintomática

Se recomienda iniciar el tratamiento con <COVERSYL y denominaciones asociadas>, asociado a un diurético no ahorrador de potasio, a la digoxina, a un betabloqueante, o a una combinación de todos ellos, bajo la vigilancia estrecha del médico. Al principio, se recomienda administrar una dosis de 2 mg por la mañana, que se puede aumentar, en incrementos de 2 mg, en intervalos no menores de 2 semanas, hasta alcanzar 4 mg, una vez al día, si el enfermo lo tolera. El ajuste posológico se basará en la respuesta clínica de cada paciente.

El tratamiento se emprenderá con una vigilancia especial (véase 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”) entre los pacientes con insuficiencia cardíaca grave y en los considerados de alto riesgo (pacientes con insuficiencia renal y tendencia a los trastornos electrolíticos, pacientes en tratamiento simultáneo con diuréticos y/o con vasodilatadores).

Antes de comenzar el tratamiento con <COVERSYL y denominaciones asociadas> deben corregirse, en la medida de lo posible, las alteraciones de los pacientes con alto riesgo de hipotensión sintomática, es decir, aquellos con depleción salina, con hiponatremia o sin ella; con hipovolemia, o tratados simultáneamente con diuréticos de forma enérgica. Conviene vigilar de cerca la presión arterial, la función renal y el potasio sérico, tanto antes como durante el tratamiento con <COVERSYL y denominaciones asociadas> (véase la sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Ajuste posológico en la 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
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg al día
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg al día
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg en días alternos
Pacientes hemodializados *	
$Cl_{CR} < 15$	2 mg en el día de la diálisis

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

Ajuste posológico en la insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática no requieren ningún ajuste posológico (véanse las secciones 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y 5.2 “Propiedades farmacocinéticas”)

Uso pediátrico

Se desconocen la eficacia y la inocuidad de uso para los niños. Por eso, no se recomienda su uso pediátrico.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al perindopril, a cualquiera de los excipientes 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 (véase 4.6 “Embarazo y lactancia”).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 (véanse las secciones 4.5 “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción” y 4.8 “Reacciones adversas”). Se ha observado hipotensión sintomática entre los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, con insuficiencia renal asociada y sin ella. Esta complicación se da sobre todo entre los pacientes con los grados más intensos de insuficiencia cardíaca, que se reflejan en la administración de dosis altas de los diuréticos de asa, la hiponatremia o la insuficiencia renal funcional. El inicio del tratamiento y el ajuste posológico se deben vigilar cuidadosamente cuando el paciente corre más riesgo de hipotensión sintomática (véase 4.2 “Posología y forma de administración” y 4.8 “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 de suero fisiológico por vía intravenosa. 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 y denominaciones asociadas> puede inducir un descenso adicional de la presión arterial de algunos pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que tienen una presión arterial normal o reducida. Este es un efecto previsible y no suele motivar la retirada del tratamiento. Si la hipotensión se torna sintomática, puede ser necesario reducir la dosis o suspender <COVERSYL y denominaciones asociadas>.

Estenosis aórtica y mitral / miocardiopatía hipertrófica

Como ocurre con otros IECA, <COVERSYL y denominaciones asociadas> 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 (véase 4.2 “Posología y forma de administración”) y, luego, en función de la respuesta del paciente al tratamiento. La vigilancia sistemática del potasio y de la creatinina forma parte de la práctica médica habitual en estos casos (véase 4.8 “Reacciones adversas”).

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

Asimismo, 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 y denominaciones asociadas >.

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 grupo terapéutico diferente.

Trasplante de riñón

No se dispone de experiencia con respecto a la administración de <COVERSYL y denominaciones asociadas> 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 y denominaciones asociadas> (véase 4.8 “Reacciones adversas”). El angioedema puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento. En estas circunstancias, hay que retirar de inmediato <COVERSYL y denominaciones asociadas> 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 inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina inducen más angioedema entre las personas negras que entre las de otras razas.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con el tratamiento con IECA presentan un mayor riesgo de angioedema con los IECA (véase 4.3 “Contraindicaciones”).

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 (4.8 “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 colagenosis, recibe tratamiento con inmunosupresores, alopurinol o procainamida, o reúne una combinación de estos factores, sobre todo si sufre insuficiencia renal. Algunos de estos pacientes han presentado infecciones graves que, en casos aislados, no respondieron al tratamiento antibiótico intensivo. Cuando se administre perindopril a estos pacientes se recomienda vigilar periódicamente el recuento leucocítico y advertirles para que notifiquen cualquier signo de infección.

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 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 y denominaciones asociadas> 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 de algunos pacientes tratados con IECA, incluido perindopril. Los pacientes con riesgo de hiperpotasemia son aquellos con insuficiencia renal, diabetes mellitus no controlada o en tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio; los pacientes tratados con otros medicamentos asociados con un aumento del potasio sérico (p. ej., heparina) también corren riesgo. Cuando se considere necesario el uso concomitante de los preparados mencionados, se recomienda la vigilancia periódica del potasio sérico.

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. (Véase 4.5 “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”, antidiabéticos.)

Litio

No se recomienda, por lo general, la asociación de litio y perindopril (véase 4.5 “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal con potasio

En general, no se aconseja combinar perindopril con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contengan potasio (véase 4.5 “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Embarazo y lactancia

(Véanse las secciones 4.3 “Contraindicaciones” y 4.6 “Embarazo y lactancia”).

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Diuréticos

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

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal con potasio

Pese a que el potasio sérico suele mantenerse dentro de límites normales, algunos pacientes tratados con perindopril pueden sufrir hiperpotasemia. Los diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, triamtereno o amilorida), los suplementos de potasio y los sucedáneos de la sal que contienen potasio aumentan, a veces, el potasio sérico en grado significativo. Por eso, se desaconseja la combinación de perindopril con los medicamentos citados (véase la sección 4.4). Si estuviera indicado el uso concomitante debido a una hipopotasemia confirmada, se administrarán con prudencia y bajo vigilancia periódica del potasio sérico.

Litio

Se han notificado incrementos reversibles en las concentraciones séricas del litio así como intoxicación durante la administración conjunta de litio más IECA. El uso concomitante de los diuréticos tiazídicos puede acentuar el riesgo de la intoxicación por el litio y aumentar el riesgo, ya de por sí elevado, de intoxicación por litio como consecuencia de los 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 (véase la sección 4.4).

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

La administración de antiinflamatorios no esteroideos puede reducir el efecto antihipertensivo de los IECA. Además, los AINE y los IECA ejercen un efecto aditivo sobre el incremento del potasio sérico y pueden deteriorar la función renal. De ordinario, estos efectos revierten. Rara vez se observa una insuficiencia renal aguda, sobre todo entre los pacientes con alteraciones de la función renal como los ancianos o los deshidratados.

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.

Antidiabéticos

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 consiguiente de hipoglucemia. Este fenómeno es más probable en las primeras semanas del tratamiento combinado y entre pacientes con insuficiencia renal.

Ácido acetilsalicílico, trombolíticos, betabloqueantes y nitratos

El perindopril se puede usar junto con el ácido acetilsalicílico (cuando se utilice como trombolítico), los trombolíticos, los betabloqueantes y los nitratos.

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 (véase la sección 4.4).

Simpaticomiméticos

Los simpaticomiméticos pueden disminuir los efectos antihipertensivos de los IECA.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

<COVERSYL y denominaciones asociadas > no debe administrarse durante el primer trimestre del embarazo. Cuando se planifique o confirme un embarazo, se emprenderá cuanto antes el cambio al tratamiento alternativo. No se han realizado estudios controlados con IECA en la especie humana, pero, con arreglo a la experiencia limitada de casos, no parece que la exposición durante el primer trimestre comporte ningún tipo de malformación, indicativa de toxicidad fetal humana, tal y como se describe a continuación.

El perindopril está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres del embarazo.

La exposición humana prolongada a los IECA durante el segundo y el tercer trimestres induce toxicidad para los fetos (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación craneal) y para los recién nacidos (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia). (Véase 5.3 “Datos preclínicos sobre seguridad”)

Si ocurre una exposición al perindopril a partir del segundo trimestre del embarazo se aconseja la verificación ecográfica de la función renal y del cráneo.

Lactancia

Se desconoce si el perindopril se excreta con la leche humana. Por eso, no se recomienda el uso de <COVERSYL y denominaciones asociadas > por las madres lactantes.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas

A veces pueden aparecer mareos o cansancio, hechos que deben tomarse en consideración a la hora de conducir o de utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Se han descrito las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con perindopril; seguidamente se clasifican por orden de frecuencia:

Muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100, <1/10); poco frecuentes (>1/1000, <1/100); raras (>1/10000, <1/1000); muy raras (<1/10000), incluidas las notificaciones aisladas.

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuentes: trastornos del estado de ánimo o del sueño

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: cefalea, mareos, vértigo, parestesia

Muy raros: confusión

Trastornos oculares:

Frecuentes: alteraciones visuales

Trastornos del oído y del laberinto:

Frecuentes: acúfenos

Trastornos cardiovasculares:

Frecuentes: hipotensión y efectos relacionados con la hipotensión

Muy raros: arritmia, angina de pecho, infarto de miocardio e ictus, posiblemente secundarios a una hipotensión excesiva en los pacientes de alto riesgo (véase 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: tos, disnea

Poco frecuentes: broncospasmo

Muy raros: neumonía eosinófila, rinitis

Trastornos gastrointestinales:

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

Poco frecuentes: sequedad de boca

Muy raros: pancreatitis

Trastornos hepatobiliares:

Muy raros: hepatitis citolítica o colestásica (véase la sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”)

Lesiones de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: erupción, prurito

Poco frecuentes: angioedema de la cara, extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y/o laringe, urticaria (véase 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Muy raros: eritema multiforme

Trastornos del aparato locomotor:

Frecuentes: calambres musculares

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: insuficiencia renal

Muy raros: insuficiencia renal aguda

Trastornos del aparato reproductor y de la glándula mamaria:

Poco frecuentes: impotencia

Trastornos generales:

Frecuentes: astenia

Poco frecuentes: sudoración

Trastornos hematolinfáticos:

Muy raramente se han notificado descensos de la hemoglobina y del hematócrito, trombocitopenia, leucopenia y neutropenia, así como casos de agranulocitosis o pancitopenia. Entre los pacientes con carencia congénita de G-6PDH se han descrito casos muy raros de anemia hemolítica (véase la sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Pruebas de laboratorio:

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

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, mareos, ansiedad y tos.

El tratamiento recomendado de la sobredosis consiste en la infusión intravenosa de suero salino fisiológico. 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. (Véase 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo, hemodiálisis.) La bradicardia rebelde al tratamiento exige la colocación de un marcapasos. Hay que vigilar en todo momento las constantes vitales, los electrolitos séricos y las concentraciones de creatinina.

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: C09A A04

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

Hipertensión

El perindopril actúa sobre todos los tipos de hipertensión: leve, moderada y grave; se observa un descenso de las presiones arteriales sistólica y diastólica en decúbito supino y en bipedestación.

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

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

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

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

La retirada del tratamiento no induce ningún efecto de rebote.

El perindopril reduce la hipertrofia ventricular izquierda.

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

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

Insuficiencia cardíaca

<COVERSYL y denominaciones asociadas > reduce el trabajo cardíaco al disminuir la precarga y la poscarga.

Los estudios sobre pacientes con insuficiencia cardíaca han revelado lo siguiente:

- descenso de las presiones de llenado de ambos ventrículos,
- disminución de las resistencias vasculares periféricas totales,
- aumento del gasto cardíaco y mejora del índice cardíaco.

En los estudios comparativos, la administración inicial de 2 mg de <COVERSYL y denominaciones asociadas > a pacientes con insuficiencia cardíaca leve o moderada no comportó ningún descenso significativo de la presión arterial, en comparación con un placebo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración oral, el perindopril se absorbe de forma rápida y su concentración máxima se alcanza antes de una hora. La biodisponibilidad alcanza el 65-70%.

Aproximadamente el 20% de todo el perindopril absorbido se transforma en perindoprilato, el metabolito activo. Además del perindoprilato activo, el perindopril da cinco metabolitos, todos ellos inactivos. La semivida plasmática del perindopril es de una hora. La concentración plasmática máxima del perindoprilato se alcanza en 3 a 4 horas.

Como la ingesta reduce la conversión hacia el perindoprilato y, por ende, la biodisponibilidad, <COVERSYL y denominaciones asociadas > deben administrarse por vía oral en una sola toma matutina diaria, antes del desayuno.

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

El perindoprilato se excreta en la orina y la semivida de la fracción no ligada se aproxima a 3-5 horas. La disociación del perindoprilato unido a la enzima convertidora de la angiotensina determina una semivida “eficaz” de eliminación de 25 horas, con lo que el estado de equilibrio se establece antes de 4 días.

El perindopril no se acumula después de su administración repetida.

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

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

La cinética del perindopril se modifica en la cirrosis: la depuración hepática de la molécula precursora se reduce a la mitad. No obstante, la cantidad generada de perindoprilato no disminuye; por eso, no se precisa ningún ajuste posológico (véanse las secciones 4.2 “Posología y forma de administración” y 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

No se 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 convertidora de la angiotensina inducen, como grupo, efectos adversos para el desarrollo fetal tardío que determinan la muerte fetal y malformaciones congénitas entre los roedores y conejos: se han observado lesiones renales y una mayor mortalidad peri y posnatal.

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

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1 Lista de excipientes

<[Se rellenará en cada país]>

6.2 Incompatibilidades

<[Se rellenará en cada país]>

6.3 Período de validez

<[Se rellenará en cada país]>

6.4 Precauciones especiales de conservación

<[Se rellenará en cada país]>

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

<[Se rellenará en cada país]>

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

<[Se rellenará en cada país]>

7. TITULAR DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

<[Véase el anexo 1 - Se rellenará en cada país]>

8. NUMERO DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

<[Se rellenará en cada país]>

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACION /RENOVACION DE LA AUTORIZACION

<[Se rellenará en cada país]>

10. FECHA DE LA REVISION DEL TEXTO