

**ANEXO I**

**RELACIÓN DE NOMBRES DEL MEDICAMENTO, TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN  
DE COMERCIALIZACIÓN, FORMAS FARMACÉUTICAS, DOSIS, VÍA DE  
ADMINISTRACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

<b>Estado miembro</b>	<b>Titular de la autorización de comercialización</b>	<b>Marca de fantasía</b>	<b>Dosis</b>	<b>Forma farmacéutica</b>	<b>Vía de administración</b>
<b>Austria</b>	Servier Austria GmbH	COVERSUM	2 mg	Comprimidos	Vía oral
<b>Austria</b>	Servier Austria GmbH	COVERSUM	4 mg	Comprimidos	Vía oral
<b>Bélgica</b>	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	2 mg	Comprimidos	Vía oral
<b>Bélgica</b>	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	4 mg	Comprimidos	Vía oral
<b>Dinamarca</b>	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Comprimidos	Vía oral
<b>Dinamarca</b>	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Comprimidos	Vía oral
<b>Finlandia</b>	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Comprimidos	Vía oral
<b>Finlandia</b>	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Comprimidos	Vía oral
<b>Francia</b>	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Comprimidos	Vía oral
<b>Francia</b>	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Comprimidos	Vía oral
<b>Alemania</b>	Les Laboratoires Servier	COVERSUM COR	2 mg	Comprimidos	Vía oral
<b>Alemania</b>	Les Laboratoires Servier	COVERSUM	4 mg	Comprimidos	Vía oral
<b>Grecia</b>	Servier Hellas Pharmaceuticals S.A.	COVERSYL	2 mg	Comprimidos	Vía oral
<b>Grecia</b>	Servier Hellas Pharmaceuticals S.A.	COVERSYL	4 mg	Comprimidos	Vía oral
<b>Islandia</b>	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Comprimidos	Vía oral
<b>Islandia</b>	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Comprimidos	Vía oral

<b>Estado miembro</b>	<b>Titular de la autorización de comercialización</b>	<b>Marca de fantasía</b>	<b>Dosis</b>	<b>Forma farmacéutica</b>	<b>Vía de administración</b>
<b>Irlanda</b>	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Comprimidos	Vía oral
<b>Irlanda</b>	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Comprimidos	Vía oral
<b>Italia</b>	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Comprimidos	Vía oral
<b>Luxemburgo</b>	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	2 mg	Comprimidos	Vía oral
<b>Luxemburgo</b>	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	4 mg	Comprimidos	Vía oral
<b>Países Bajos</b>	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Comprimidos	Vía oral
<b>Países Bajos</b>	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Comprimidos	Vía oral
<b>Noruega</b>	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Comprimidos	Vía oral
<b>Noruega</b>	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Comprimidos	Vía oral
<b>Portugal</b>	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas	COVERSYL	2 mg	Comprimidos	Vía oral
<b>Portugal</b>	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas	COVERSYL	4 mg	Comprimidos	Vía oral
<b>España</b>	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Comprimidos	Vía oral
<b>Suecia</b>	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Comprimidos	Vía oral
<b>Suecia</b>	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Comprimidos	Vía oral
<b>Reino Unido</b>	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Comprimidos	Vía oral
<b>Reino Unido</b>	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Comprimidos	Vía oral

**ANEXO II**

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN  
DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO PRESENTADOS POR LA EMEA**

## CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

### RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE COVERSYL Y NOMBRES ASOCIADOS (ver Anexo I)

Coversyl y denominaciones asociadas contienen perindopril, un conocido y potente inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), que se comercializa en Francia con el nombre de Coversyl 2 y 4 mg desde 1988, en toda la Unión Europea y en más de 10 países del resto del mundo, incluidos Estados Unidos y Japón. El perindopril está actualmente indicado para el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca sintomática.

#### Información general sobre la variación de tipo II a través del PRM

En el expediente de la variación de tipo II inicialmente enviado por el PRM (FR/H/246/01-02/001), el solicitante incluía la siguiente indicación:

***“Arteriopatía coronaria estable: Reducción del riesgo de episodios cardiovasculares en pacientes con arteriopatía coronaria estable”.***

Este texto se basaba en la significativa reducción del riesgo relativo (RRR) del 20 % (IC del 95 %, 9,4-28,6;  $p = 0,0003$ ) del criterio principal de valoración combinado, compuesto de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio (IM) no mortal y parada cardíaca con reanimación positiva observada en el estudio EUROPA. Se observó un efecto beneficioso del perindopril en todos los subcomponentes individuales del criterio principal de valoración combinado, aunque sólo la reducción del riesgo de "IM no mortal" alcanzó la significación estadística.

En el informe de Valoración Final (fechado el 14.02.2005), la indicación propuesta por el EMR se limitó a **“Reducción del riesgo de IM recurrente en pacientes con antecedentes de IM”**, considerando que la reducción del riesgo sólo se había demostrado en el componente “IM no mortal” del criterio principal de valoración y que el efecto del perindopril sólo se estableció con claridad en pacientes con IM previo. El solicitante envió posteriormente, el 23.02.2005, un Documento de Posición a todos los EM afirmando que la indicación propuesta por el EMR no era aceptable y que debía aprobarse una indicación más amplia que reflejase la población del estudio, a saber:

**“Arteriopatía coronaria estable: reducción del riesgo de episodios cardíacos en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y/o revascularización”.**

Esta indicación fue aceptada por varios EMA. Al final del PRM, los EMA discrepaban sobre el enunciado de la indicación para que reflejara apropiadamente los datos del EUROPA. Los Países Bajos le enviaron al CHMP una solicitud oficial de arbitraje el 17.03.2005. El CHMP adoptó la siguiente LoQ en abril de 2005:

- 1.- El Solicitante debe justificar la indicación propuesta basándose en los resultados del ensayo EUROPA y la bibliografía relevante publicada sobre otros IECA en términos de pacientes incluidos y objetivos del tratamiento. El Solicitante debe centrarse particularmente en los pacientes con antecedentes de revascularización, pero sin antecedentes de IM, ya que esta población es heterogénea en cuanto a gravedad de las lesiones, técnica de revascularización y tratamientos concomitantes. Los resultados en esta población son menos convincentes y podría necesitarse diferenciar aun más el riesgo antes de que este grupo de pacientes pueda incluirse en el texto de la indicación.
- 2.- El segundo aspecto aborda la cuestión referente a la posibilidad de que el efecto beneficioso pueda trascender la mera reducción del IM y reducir los episodios cardíacos. Se observó consistencia entre los diversos componentes del criterio principal de valoración, aunque sólo se alcanzó la significación en la prevención del IM. Se observó un efecto significativo sobre la aparición de insuficiencia cardíaca. Este punto necesita abordarse en más detalle.

### **Evaluación de la eficacia clínica**

La indicación que se está revisando se basa en los resultados del estudio EUROPA, un ensayo diseñado para evaluar la capacidad del perindopril para reducir el riesgo del criterio de valoración combinado de muerte cardiovascular, IM agudo no mortal y parada cardíaca con reanimación positiva en pacientes con arteriopatía coronaria estable y sin signos de insuficiencia cardíaca. Los resultados demostraron que el tratamiento con perindopril una vez al día producía una reducción absoluta significativa del criterio principal de valoración. Este efecto beneficioso fue estadísticamente significativo para el IM no mortal, uno de los componentes del criterio combinado de valoración. En los otros dos componentes se observó una tendencia favorable sin significación estadística.

Como se esperaba que el subgrupo de pacientes con antecedentes de revascularización, pero sin antecedentes de IM, fuera heterogéneo en cuanto a gravedad de las lesiones, técnica de revascularización y tratamientos concomitantes, se pidió al Solicitante que abordara esta cuestión para justificar la inclusión de este grupo concreto de pacientes en la indicación propuesta.

La Compañía ha aportado datos que demuestran que esta población no es tan heterogénea, sino que es bastante parecida al conjunto de la población incluida en el estudio EUROPA, al menos, en cuanto a de técnicas de revascularización y tratamientos concomitantes. El mayor porcentaje de pacientes que presentó estenosis al menos del 70 % de una o más arterias principales (82,4 % frente a 60,5 %) reflejaría la presencia de lesiones coronarias graves en el grupo de pacientes con antecedentes de revascularización y sin antecedentes de IM.

Se pidió también al Solicitante que justificara la indicación basándose en los resultados de la bibliografía relevante publicada sobre otros IECA en cuanto a pacientes incluidos y objetivos del tratamiento. Se reconocen las dificultades que entraña hacer comparaciones entre los distintos ensayos, pues incluyen poblaciones diferentes y emplean criterios de valoración también diferentes. No obstante, el Solicitante ha tratado de abordar los resultados de dos estudios (PEACE y HOPE) en que se incluyeron pacientes con APC estable y fracción de eyección normal. Los resultados de los ensayos HOPE y PEACE parecen respaldar el efecto beneficioso del perindopril ya observado en el estudio EUROPA en los pacientes con riesgo medio o elevado de episodios cardíacos. Los pacientes con antecedentes de revascularización se incluirían en estos grupos de enfermos.

También se pidió al Solicitante que justificara el efecto beneficioso del perindopril que trascendiera la mera reducción de los IM. Aunque no se observó un beneficio estadísticamente significativo en dos de los tres componentes del criterio de valoración compuesto debido al inferior número de episodios, se observó una tendencia positiva a favor del perindopril. También se observó esta consistencia en las variables secundarias e incluso se demostró un efecto significativo sobre la incidencia de la insuficiencia cardíaca en la población global.

El CHMP cree que la ausencia de una diferencia estadísticamente significativa en dos de los tres componentes del criterio de valoración compuesto del estudio EUROPA no es motivo suficiente para restringir la indicación a un solo componente, dado que se observa una tendencia positiva y totalmente consistente respecto a estos dos componentes. Como también se observa consistencia en las variables secundarias, es razonable ampliar la indicación pasándola de “reducción de IM” a “reducción de episodios cardíacos”, término que abarca a los pacientes con antecedentes de IM y/o antecedentes de revascularización. Este texto coincidiría con la política general del CHMP referente a los productos que utilizan criterios de valoración compuestos para evaluar la eficacia.

En vista de lo anterior, el CHMP concluye que la indicación propuesta para Coversyl “*Arteriopatía coronaria estable: reducción del riesgo de episodios cardíacos en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y/o revascularización*” se ve suficientemente respaldada por la información aportada.

### **Conclusión general sobre beneficios/riesgos**

En su reunión del 25-28 de julio de 2005, el CHMP consideró los datos de eficacia presentados por los TAC y concluyó que se había demostrado que Coversyl y nombres asociados era efectivo para *reducir*

*el riesgo de episodios cardíacos en los pacientes con arteriopatía coronaria estable y antecedentes de infarto de miocardio y/o revascularización.*

El CHMP recomendó otorgar la variación de tipo II para ampliar la indicación.

## MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Considerando que:

- El CHMP tuvo en cuenta la solicitud realizada según el artículo 6, apartado 12 del Reglamento de la Comisión (CE) N.º 1084/2003 respecto a Coversyl y nombres asociados (véase Anexo I),
- El TAC ha introducido el texto propuesto por el CHMP en el RCP:
  - Se propone añadir la siguiente indicación en la sección 4.1:  
“Arteriopatía coronaria estable: reducción del riesgo de episodios cardíacos en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y/o revascularización.”
  - La posología de la Sección 4.2 se ha actualizado como sigue:  
Arteriopatía coronaria estable:  
COVERSYL debe iniciarse en dosis de 4 mg una vez al día durante dos semanas para aumentarse después a 8 mg una vez al día, dependiendo de la función renal y siempre que la dosis de 4 mg sea bien tolerada.  
Los pacientes ancianos deben recibir 2 mg una vez al día durante una semana y después 4 mg una vez al día a la semana siguiente, antes de aumentar la dosis a 8 mg una vez al día dependiendo de la función renal (véase Tabla 1 “Ajuste posológico en insuficiencia renal”). La dosis sólo debe incrementarse si la dosis inferior previa fue bien tolerada.
  - Se ha introducido una advertencia en la Sección 4.4:  
Arteriopatía coronaria estable:  
Si se produce un episodio de angina de pecho inestable (mayor o no) durante el primer mes de tratamiento con perindopril, deben evaluarse cuidadosamente los beneficios/riesgos antes de continuar el tratamiento.
  - La siguiente descripción de los efectos secundarios observados se ha añadido a la Sección 4.8:  
Ensayos clínicos:  
Durante el período aleatorizado del estudio EUROPA sólo se recopilaron los acontecimientos adversos graves. Pocos pacientes presentaron acontecimientos adversos graves: 16 (0,3 %) de los 6.122 pacientes con perindopril y 12 (0,2 %) de los 6.107 pacientes con placebo. Entre los pacientes tratados con perindopril, se observó hipotensión en 6 pacientes, angioedema en 3 pacientes y parada cardíaca súbita en 1 paciente. Se retiraron más pacientes por tos, hipotensión y otras manifestaciones de intolerancia con perindopril que con placebo: 6,0 % (n = 366) frente a 2,1 % (n = 129), respectivamente.
  - La Sección 5.1 se ha actualizado para incluir los resultados del ensayo EUROPA como sigue:  
Pacientes con arteriopatía coronaria estable:  
El estudio EUROPA fue un ensayo clínico multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que duró 4 años.  
Se aleatorizó a 12.218 pacientes mayores de 18 años a perindopril 8 mg (n = 6.110) o placebo (n = 6.108).  
La población del estudio presentaba signos de arteriopatía coronaria sin signos clínicos de insuficiencia cardíaca. En general, el 90 % de los pacientes tenía antecedentes de infarto de miocardio previo y/o revascularización coronaria previa. La mayoría de los pacientes recibió la medicación del estudio además del tratamiento convencional con antiagregantes plaquetarios, hipolipidemiantes y beta bloqueantes.  
El principal criterio de eficacia fue el compuesto de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y/o parada cardíaca con reanimación positiva. El tratamiento con perindopril 8 mg una vez al día produjo una reducción absoluta significativa del 1,9 % del criterio principal de valoración (reducción del riesgo relativo del 20 %; IC del 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 del 95 %, 12,0-31,6;  $p < 0,001$ ) del criterio principal de valoración en comparación con placebo.

- No se ha identificado ningún resultado desfavorable de seguridad en relación con la ampliación de indicación.
- El CHMP, en consecuencia, consideró que el equilibrio de beneficios/riesgos de la antedicha ampliación de indicación era favorable,

El CHMP ha recomendado otorgar la variación de las Autorizaciones de Comercialización cuyo Resumen de Características del Producto se expone en el Anexo III en relación con Coversyl y denominaciones asociadas (véase Anexo I).

**ANEXO III**  
**RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. DENOMINACION DEL MEDICAMENTO

<COVERSYL y denominaciones asociadas (véase Anexo I)>, <dosis>, comprimidos

<[Véase Anexo I - se rellenará en cada país]>

## 2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

<COVERSYL y denominaciones asociadas> 2 mg:

2 mg de perindopril sal de terbutilamina, equivalentes a 1,669 mg de perindopril

Cada comprimido contiene:

2 mg de perindopril sal de terbutilamina, equivalentes a 1,669 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

Enfermedad coronaria estable:

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

### 4.2 Posología y forma de administración

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 la tabla 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”).

#### Enfermedad coronaria estable:

El tratamiento con <COVERSYL y denominaciones asociadas > debe iniciarse a una dosis de 4 mg una vez al día durante dos semanas, después se incrementará a 8 mg una vez al día, dependiendo de la función renal y siempre que la dosis de 4 mg sea bien tolerada. Los pacientes ancianos deben recibir 2 mg una vez al día durante una semana, después 4 mg una vez al día durante la semana siguiente, antes de incrementar la dosis hasta 8 mg una vez al día dependiendo de la función renal (ver Tabla 1 “Ajuste posológico en la insuficiencia renal”). La dosis se incrementará sólo si la dosis previa más baja se tolera bien.

#### 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 la tabla 1 siguiente:

Tabla 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**

#### 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 (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 aparece 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 y denominaciones asociadas > 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 y denominaciones asociadas >, 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 $\geq 3$ 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.

#### Acido 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.

#### Ensayos clínicos:

Durante el periodo de randomización del estudio EUROPA, sólo se recogieron reacciones adversas graves. Pocos pacientes experimentaron reacciones adversas graves: 16 (0,3%) de los 6.122 pacientes tratados con perindopril y 12 (0,2%) de los 6.107 pacientes del grupo placebo. 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).

## **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 caliceína-cinina (y, en consecuencia, del sistema de prostaglandinas). Es posible que este mecanismo contribuya al efecto hipotensor de los IECA y responda, en parte, de algunos efectos secundarios (p. ej., tos).

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

#### 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.

### Pacientes con enfermedad coronaria estable:

El estudio EUROPA es un ensayo clínico multicéntrico, internacional, randomizado, 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 randomizados con 8 mg de perindopril (n=6.110) o placebo (n=6.108).

La población del ensayo tenía pruebas de 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 incluyendo antiagregantes plaquetarios, agentes hipolipemiantes y beta-bloqueantes.

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

En los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y/o revascularización, se observó una reducción absoluta del 2,2% correspondiente a una RRR del 22,4% (95%IC [12,0; 31,6] – p<0,001) en la variable primaria en comparación con el 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**

## 1. DENOMINACION DEL MEDICAMENTO

<COVERSYL y denominaciones asociadas (véase Anexo I)>, <dosis>, comprimidos

<[Véase Anexo I - se rellenará en cada país]>

## 2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

<COVERSYL y denominaciones asociadas> 4 mg:

4 mg de perindopril sal de terbutilamina, equivalentes a 3,338 mg de perindopril

Cada comprimido contiene:

4 mg de perindopril sal de terbutilamina, 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

I

nsuficiencia cardíaca:

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca sintomática

Enfermedad coronaria estable:

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

### 4.2 Posología y forma de administración

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 la tabla 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”).

#### Enfermedad coronaria estable:

El tratamiento con <COVERSYL y denominaciones asociadas > debe iniciarse a una dosis de 4 mg una vez al día durante dos semanas, después se incrementará a 8 mg una vez al día, dependiendo de la función renal y siempre que la dosis de 4 mg sea bien tolerada. Los pacientes ancianos deben recibir 2 mg una vez al día durante una semana, después 4 mg una vez al día durante la semana siguiente, antes de incrementar la dosis hasta 8 mg una vez al día dependiendo de la función renal (ver Tabla 1 “Ajuste posológico en la insuficiencia renal”). La dosis se incrementará sólo si la dosis previa más baja se tolera bien.

#### 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 la tabla 1 siguiente:

Tabla 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**

#### 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 (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 aparece 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 y denominaciones asociadas > 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 y denominaciones asociadas >, 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 $\geq 3$ 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.

#### Acido 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.

#### Ensayos clínicos:

Durante el periodo de randomización del estudio EUROPA, sólo se recogieron reacciones adversas graves. Pocos pacientes experimentaron reacciones adversas graves: 16 (0,3%) de los 6.122 pacientes tratados con perindopril y 12 (0,2%) de los 6.107 pacientes del grupo placebo. 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).

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

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

#### 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.

#### Pacientes con enfermedad coronaria estable:

El estudio EUROPA es un ensayo clínico multicéntrico, internacional, randomizado, 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 randomizados con 8 mg de perindopril (n=6.110) o placebo (n=6.108).

La población del ensayo tenía pruebas de 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 incluyendo antiagregantes plaquetarios, agentes hipolipemiantes y beta-bloqueantes.

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

En los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y/o revascularización, se observó una reducción absoluta del 2,2% correspondiente a una RRR del 22,4% (95%IC [12,0; 31,6] – p<0,001) en la variable primaria en comparación con el 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 convertora 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 convertora 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 convertora 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**