

**FOLLETO**  
**DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

**COVERSYL comprimidos recubiertos 10mg**

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Perindopril.....6,790 mg  
Un comprimido recubierto contiene 6,790 mg de perindopril equivalentes a 10 mg de perindopril arginina

Excipientes con efecto notorio: 145,16 mg de lactosa monohidrato  
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película de color verde, redondo y biconvexo, grabado con ♡ en una cara y con S en la otra cara

**4. DATOS CLÍNICOS**

**4.1 Indicaciones terapéuticas**

**Hipertensión**

Tratamiento de la hipertensión.

**Enfermedad coronaria estable**

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

**4.2 Posología y forma de administración**

**Posología**

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

**Hipertensión**

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

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

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

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

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

En la medida de lo posible, el diurético se suspenderá de 2 a 3 días antes de iniciar el tratamiento con Coversyl (ver sección 4.4).

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

El tratamiento de los pacientes ancianos debe iniciarse con una dosis de 2,5 mg, que se puede aumentar progresivamente hasta 5 mg al cabo de un mes de tratamiento y luego hasta 10 mg, si procede, dependiendo de la función renal (ver la tabla más adelante).

#### Enfermedad coronaria estable

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

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

La dosis se incrementará sólo si la dosis previa más baja se tolera bien.

### **Poblaciones especiales**

#### Pacientes con insuficiencia renal

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

**Tabla 1: ajuste posológico en la insuficiencia renal**

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

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

#### Pacientes con insuficiencia hepática

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

#### Población pediátrica

La seguridad y eficacia de perindopril en niños y adolescentes menores de 18 años no ha sido establecida.

Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

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

### **Forma de administración**

Vía oral.

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

### 4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes indicados en la sección 6.1 o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).
- Antecedentes de angioedema asociados con el tratamiento previo con IECA.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- La utilización concomitante de Coversyl con medicamentos que contengan aliskirén está contraindicada en pacientes con diabetes o insuficiencia renal (TFG [tasa de filtración glomerular < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>]) (ver secciones 4.5 y 5.1).
- Utilización concomitante de sacubitril/valsartán. El tratamiento que contiene perindopril deberá iniciarse pasadas al menos 36 horas desde la última dosis de sacubitril/valsartán (ver secciones 4.4 y 4.5)
- Tratamiento por circulación extracorpórea que resulta en un contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente (ver sección 4.5)
- Estenosis bilateral importante de la arteria renal o estenosis de la arteria renal en riñón funcionalmente único (ver sección 4.4)

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### **Enfermedad coronaria estable**

Si durante el primer mes de tratamiento con perindopril aparece un episodio de angina de pecho inestable (grave o no), se procederá a una cuidadosa valoración del beneficio/riesgo antes de continuar con el tratamiento.

#### **Hipotensión**

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

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

Coversyl puede inducir un descenso adicional de la presión arterial de algunos pacientes con insuficiencia cardíaca que tienen una presión arterial normal o reducida. Este es un efecto previsible y no suele motivar la retirada del tratamiento. Si la hipotensión se torna sintomática, puede ser necesario reducir la dosis o suspender Coversyl

#### **Estenosis aórtica y mitral / miocardiopatía hipertrófica**

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

#### **Insuficiencia renal**

En caso de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 60 mL/min), hay que ajustar la dosis inicial de perindopril según el aclaramiento de creatinina del paciente (ver sección 4.2) 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 (ver sección 4.8).

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

Se han comunicado elevaciones de la urea en sangre y de la creatinina en el suero que, de ordinario, revierten al retirar el tratamiento en algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria renal del único riñón funcional tratados con IECA. Así sucede, sobre todo, en pacientes con insuficiencia renal. Si hay también hipertensión renovascular, el riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal aumenta.

El tratamiento de estos pacientes debe iniciarse con una estrecha vigilancia médica; se administrarán dosis bajas y se ajustará progresivamente la posología. Como el tratamiento con diuréticos puede agravar las circunstancias anteriores, conviene retirarlo y vigilar la función renal durante las primeras semanas del tratamiento con Coversyl.

Algunos pacientes hipertensos sin antecedentes de enfermedad renal vascular han mostrado elevaciones de la urea en sangre y de la creatinina en suero, generalmente leves y pasajeras, sobre todo después de administrar Coversyl A 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 A, o ambos.

### **Hemodiálisis**

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

### **Trasplante de riñón**

No se dispone de experiencia con respecto a la administración de COVERSYL 10 mg a los pacientes con un trasplante renal reciente.

### **Hipertensión renovascular**

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

### **Hipersensibilidad y angioedema**

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

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

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

Rara vez se han señalado angioedemas intestinales en pacientes tratados con IECA. Estos pacientes presentaban dolores abdominales (con o sin náuseas o vómitos) y, en algunos casos, no estaban precedidos de angioedema facial y los niveles de C-1 esterasa eran normales. El diagnóstico se realizó mediante escáner abdominal, ecografía o durante una cirugía, y los síntomas desaparecieron al suspender el IECA. El angioedema intestinal debe formar parte del diagnóstico diferencial en caso de dolor abdominal en un paciente con IECA.

La combinación de perindopril con sacubitril/valsartán está contraindicada debido al aumento de riesgo de angioedema (ver sección 4.3). El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar hasta 36 horas después de tomar la última dosis de perindopril. Si se interrumpe el tratamiento con sacubitril/valsartán, el tratamiento con perindopril no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitril/valsartán (ver las secciones 4.3 y 4.5). El uso concomitante de IECA con inhibidores de la endopeptidasa neutra (EPN) (ej., racecadotril), inhibidores de mTOR (ej., sirolimus, everolimus,

temsirrolimus) y gliptinas (ej., linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) puede aumentar el riesgo de angioedema (es decir, hinchazón de las vías respiratorias o lengua, con o sin afectación respiratoria) (ver sección 4.5). Se necesita precaución al iniciar el tratamiento con racecadotril, inhibidores de mTOR (ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) y gliptinas (ej., linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) en pacientes que ya estén tomando un IECA.

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

Excepcionalmente, pacientes tratados con IECA han presentado reacciones anafilactoides con riesgo mortal durante la aféresis de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) con adsorción de 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 un tratamiento desensibilizante (p. ej., veneno de himenópteros) pueden sufrir reacciones anafilactoides. Estas reacciones se evitan si se suspenden de forma temporal los IECA durante la desensibilización, pero reaparecen si se procede a una reexposición accidental.

#### **Insuficiencia hepática**

En raras ocasiones, los IECA se han asociado a un síndrome de ictericia colestásica que puede progresar hacia 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 una vigilancia médica pertinente (ver sección 4.8).

#### **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 ningún otro factor de riesgo. El perindopril se debe utilizar con sumo cuidado si el paciente presenta una colagenosis vascular, recibe tratamiento con inmunosupresores, alopurinol o procainamida, o reúne una combinación de estos factores de riesgo, sobre todo si sufre insuficiencia renal. Algunos de estos pacientes presentaron infecciones graves que, en determinados casos, no respondieron al tratamiento antibiótico intensivo. Cuando se administre perindopril a estos pacientes, se recomienda vigilar periódicamente el recuento leucocítico y advertirles para que notifiquen cualquier signo de infección (como dolor de garganta o fiebre).

#### **Raza**

Los IECA causan una mayor tasa de angioedema en los pacientes de raza negra.

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

#### **Tos**

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

#### **Cirugía y anestesia**

En los pacientes sometidos a cirugía mayor o a anestesia con preparados que inducen hipotensión, Coversyl A 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 IECA pueden causar hiperpotasemia al inhibir la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en los pacientes con una función renal normal. Los pacientes con riesgo de hiperpotasemia son aquellos con insuficiencia renal, degradación de la función renal, edad superior a 70 años, diabetes, acontecimientos concurrentes como deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica, tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo: espironolactona, eplerenona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio, así como los pacientes tratados con otros medicamentos asociados a un aumento del potasio sérico (p. ej., heparina o cotrimoxazol, también denominado trimetoprima/sulfametoxazol) y especialmente antagonistas de la aldosterona o antagonistas de los receptores de angiotensina. La administración de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sustitutos de la sal que

contienen potasio, sobre todo en pacientes con la función renal alterada, puede provocar una elevación significativa del potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, a veces mortales. Los diuréticos ahorradores de potasio y los antagonistas de los receptores de angiotensina deben usarse con precaución en los pacientes tratados con IECA, vigilándose el potasio sérico y la función renal. Cuando se considere necesario el uso concomitante de los agentes mencionados más arriba, se administrarán con prudencia y bajo vigilancia sistemática del potasio sérico (ver sección 4.5).

#### **Pacientes diabéticos**

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

#### **Litio**

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

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

En general, no se aconseja la combinación perindopril con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contengan potasio (ver sección 4.5).

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

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

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

#### **Aldosteronismo primario**

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

#### **Embarazo**

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

#### **Excipientes**

Debido a la presencia de lactosa, este medicamento no está recomendado en pacientes con intolerancia a la galactosa, déficit total de lactasa, o síndrome de malabsorción de glucosa o galactosa (enfermedades hereditarias raras).

#### **Niveles de sodio**

Coversyl contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

#### **Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema**

El uso concomitante de IECA con sacubitril/valsartán está contraindicado ya que aumenta el riesgo de angioedema (ver secciones 4.3 y 4.4). No deberá iniciarse el tratamiento con sacubitril/valsartán hasta que

pasen 36 horas de la toma de la última dosis de perindopril. El tratamiento con perindopril no deberá iniciarse hasta que pasen 36 horas de la última dosis de sacubitril/valsartán (ver secciones 4.3 y 4.4).

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

### **Medicamentos inductores de hiperpotasemia**

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

### **Asociaciones contraindicadas (ver sección 4.3)**

#### **+ Aliskirén**

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

#### **+ Tratamientos por circulación extra-corpórea**

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

### **Asociaciones no recomendadas (ver sección 4.4)**

#### **+ Aliskirén**

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

#### **+ Tratamiento combinado de IECA y ARA II**

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

#### **+ Estramustina**

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

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

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

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

#### **+ Litio**

Se han notificado incrementos reversibles en las concentraciones séricas de litio, así como intoxicación, durante la administración conjunta de litio más IECA. Se desaconseja el uso de perindopril más litio, pero

si hubiera necesidad de administrar esta asociación, se vigilarán cuidadosamente los valores séricos del litio (ver sección 4.4).

#### **Asociaciones que requieren precaución de uso**

##### **+ Antidiabéticos (insulina, antidiabéticos orales)**

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

##### **+ Baclofeno**

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

##### **+ Diuréticos no ahorradores de potasio**

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

*En la hipertensión arterial*, cuando un tratamiento diurético anterior pudo haber causado una disminución de la volemia o del contenido de sal, se debe interrumpir el diurético antes de empezar el tratamiento con un IECA. En dicho caso, luego se puede volver a introducir un diurético no ahorrador de potasio o empezar el tratamiento con el IECA en dosis bajas aumentadas progresivamente.

*En el tratamiento diurético de la insuficiencia cardíaca congestiva*, se iniciará el tratamiento con el IECA en una dosis muy baja y tras haber reducido la dosis del diurético no ahorrador de potasio concomitante. En cualquier caso, se deberá vigilar la función renal (niveles de creatinina) en las primeras semanas de tratamiento con IECA.

##### **+ Diuréticos ahorradores de potasio (eplerenona, espironolactona)**

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

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

Se recomienda un control estricto del potasio y la creatina en suero una vez a la semana el primer mes de tratamiento y una vez al mes los meses siguientes.

##### **+ Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluido el ácido acetilsalicílico en dosis $\geq 3$ g/día**

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

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

#### **Asociaciones que se deben tomar en cuenta**

##### **+ Antihipertensivos y vasodilatadores**

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

##### **+ Antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y anestésicos**

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



#### **+ Simpaticomiméticos**

Los simpaticomiméticos pueden disminuir los efectos antihipertensivos de los IECA.

#### **+ Sales de oro**

Se notificaron muy raramente reacciones nitroides (síntomas que incluyen eritema facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes que recibían simultáneamente inyecciones de oro (aurotiomalato de sodio) y un IECA (entre los cuales perindopril).

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### **Embarazo**

Se desaconseja la administración de IECA durante el 1º trimestre de embarazo (ver sección 4.4). La administración de IECA está contraindicada en los 2º y 3º trimestres del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

Los datos epidemiológicos disponibles sobre el riesgo de malformación tras exposición a los IECA en el primer trimestre del embarazo no son concluyentes. No obstante, no puede descartarse un pequeño aumento en el riesgo de malformaciones congénitas. A menos que se considere que el tratamiento con IECA es esencial, se recomienda a las pacientes que planeen un embarazo modificar su tratamiento antihipertensivo por un medicamento que tenga un mejor perfil de seguridad durante el embarazo.

En caso de diagnóstico de embarazo, el tratamiento con IECA deberá interrumpirse de inmediato y, en caso necesario, iniciar un tratamiento alternativo.

La exposición 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) (ver sección 5.3). Si ocurre una exposición a un IECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se aconseja la verificación ecográfica de la función renal y del cráneo. Deberá vigilarse la presión arterial de los recién nacidos de madre tratada con IECA (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### **Lactancia**

Debido a la falta de información disponible sobre la utilización de Coversyl A 10 mg durante la lactancia, se recomienda no utilizar Coversyl 10 mg. Es preferible utilizar otros tratamientos que tengan un mejor perfil de seguridad durante la lactancia, sobre todo en caso de recién nacido o bebé prematuro.

#### **Fertilidad**

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

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas**

Coversyl A no modifica el estado de alerta, pero debido a la bajada de la tensión arterial algunos pacientes pueden notar diferentes reacciones tales como mareos o debilidad.

Por consiguiente, la capacidad para conducir vehículos o usar maquinaria puede verse alterada.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### **a. Resumen del perfil de seguridad**

El perfil de seguridad de perindopril es coherente con el perfil de seguridad de los inhibidores de la ECA.

Los acontecimientos adversos más frecuentes notificados en los ensayos clínicos y observados con perindopril son: mareos, cefalea, parestesia, vértigo, alteraciones visuales, acúfenos, hipotensión, tos,

disnea, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, disgeusia, dispepsia, náuseas, vómitos, prurito, erupción cutánea, calambres musculares y astenia.

## **b. Listado tabulado de reacciones adversas**

Se han descrito las siguientes reacciones adversas durante los ensayos clínicos y el uso post-comercialización de perindopril, clasificándose por orden de frecuencia.

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

| <b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>     | <b>Reacciones adversas</b>   | <b>Frecuencia</b> |
|--|--|-------------------|
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b> | Eosinofilia  | Poco frecuente*   |
|  | Agranulocitosis o pancitopenia   | Muy rara          |
|  | Disminución de la hemoglobina y disminución del hematocrito  | Muy rara          |
|  | Leucopenia/neutropenia   | Muy rara          |
|  | Anemia hemolítica en pacientes con carencia congénita de G-6PDH (ver sección 4.4)                                      | Muy rara          |
|  | Trombocitopenia  | Muy rara          |
| <b>Trastornos endocrinos</b>                           | Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)  | Rara              |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>    | Hipoglucemia (ver secciones 4.4 y 4.5)   | Poco frecuente*   |
|  | Hiperpotasemia, que revierte con la suspensión del tratamiento (ver sección 4.4)                                       | Poco frecuente*   |
|  | Hiponatremia   | Poco frecuente*   |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>                        | Depresión  | Poco frecuente*   |
|  | Alteraciones del estado de ánimo   | Poco frecuente    |
|  | Alteraciones del sueño   | Poco frecuente    |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                 | Mareos   | Frecuente         |
|  | Cefaleas   | Frecuente         |
|  | Parestesia   | Frecuente         |
|  | Vértigo  | Frecuente         |
|  | Somnolencia  | Poco frecuente*   |
|  | Síncope  | Poco frecuente*   |
|  | Estado confusional   | Muy rara          |
| <b>Trastornos oculares</b>                             | Alteraciones visuales  | Frecuente         |
| <b>Trastornos del oído y del laberinto</b>             | Acúfenos   | Frecuente         |
| <b>Trastornos cardíacos</b>                            | Palpitaciones  | Poco frecuente*   |
|  | Taquicardia  | Poco frecuente*   |
|  | Angina de pecho (ver sección 4.4)  | Muy rara          |
|  | Arritmia   | Muy rara          |
|  | Infarto de miocardio, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4) | Muy rara          |
| <b>Trastornos vasculares</b>                           | Hipotensión (y efectos relacionados con la hipotensión)  | Frecuente         |
|  | Vasculitis   | Poco frecuente*   |
|  | Rubefacción  | Rara*             |
|  | Ictus posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en  | Muy rara          |

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA   | Reacciones adversas  | Frecuencia      |
|---|--|-----------------|
|   | pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4)                                       |                 |
|   | Fenómeno de Raynaud  | No conocida     |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>                                  | Tos  | Frecuente       |
|   | Disnea   | Frecuente       |
|   | Broncoespasmo  | Poco frecuente  |
|   | Neumonía eosinófila  | Muy rara        |
|   | Rinitis  | Muy rara        |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>  | Dolor abdominal  | Frecuente       |
|   | Estreñimiento  | Frecuente       |
|   | Diarrea  | Frecuente       |
|   | Disgeusia  | Frecuente       |
|   | Dispepsia  | Frecuente       |
|   | Náuseas  | Frecuente       |
|   | Vómitos  | Frecuente       |
|   | Boca seca  | Poco frecuente  |
|   | Pancreatitis   | Muy rara        |
|   |  |                 |
| <b>Trastornos hepato biliares</b>   | Hepatitis citolítica o colestásica (ver sección 4.4)                             | Muy rara        |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>  | Prurito  | Frecuente       |
|   | Erupción cutánea   | Frecuente       |
|   | Urticaria (ver sección 4.4)  | Poco frecuente  |
|   | Angioedema de la cara, extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y/o laringe | Poco frecuente  |
|   | Reacciones de fotosensibilidad   | Poco frecuente* |
|   | Penfigoide   | Poco frecuente* |
|   | Hiperhidrosis  | Poco frecuente  |
|   | Empeoramiento de la psoriasis  | Rara*           |
|   | Eritema multiforme   | Muy rara        |
|   |  |                 |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>                               | Calambres musculares   | Frecuente       |
|   | Artralgia  | Poco frecuente* |
|   | Mialgia  | Poco frecuente* |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>   | Insuficiencia renal  | Poco frecuente  |
|   | Insuficiencia renal aguda  | Rara            |
|   | Anuria/oliguria  | Rara*           |
| <b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>                                      | Disfunción eréctil   | Poco frecuente  |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>                    | Astenia  | Frecuente       |
|   | Dolor torácico   | Poco frecuente* |
|   | Malestar general   | Poco frecuente* |
|   | Edema periférico   | Poco frecuente* |
|   | Pirexia  | Poco frecuente* |
| <b>Exploraciones complementarias</b>  | Bilirrubina elevada en sangre  | Rara            |
|   | Enzimas hepáticas elevadas   | Rara            |
|   | Urea elevada en sangre   | Poco frecuente* |
|   | Creatinina elevada en sangre   | Poco frecuente* |
| <b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b> | Caída  | Poco frecuente* |

\*Frecuencia obtenida a partir de datos de ensayos clínicos de acontecimientos adversos detectados por notificación espontánea.

### **Ensayos clínicos**

Durante el periodo de aleatorización del estudio EUROPA, sólo se registraron las reacciones adversas graves. Pocos pacientes experimentaron reacciones adversas graves: 16 (0,3%) de los 6.122 pacientes tratados con perindopril y 12 (0,2%) de los 6.107 pacientes del grupo de placebo. Entre los pacientes tratados con perindopril, se observó hipotensión en 6 pacientes, angioedema en 3 pacientes y paro

cardíaco en 1 paciente. Un mayor número de pacientes tratados con perindopril, 6% (n=366), abandonó el tratamiento debido a tos, hipotensión u otra intolerancia, en comparación con el grupo de placebo, 2,1 % (n=129).

### **Notificación de sospecha de reacciones adversas**

Es importante la notificación de toda sospecha de reacciones adversas al medicamento posteriores a la autorización, ya que ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar toda sospecha de reacción adversa a través del sistema nacional de notificación.

## **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 una disolución de cloruro de sodio de 9mg/mL (0,9%). Si ocurre hipotensión, se colocará al paciente en posición de shock. Si se dispone de angiotensina II y/o catecolaminas se pueden infundir por vía intravenosa. Para eliminar el perindopril de la circulación general se recurre a la hemodiálisis (ver sección 4.4.) La bradicardia rebelde al tratamiento exige la colocación de un marcapasos. Hay que vigilar en todo momento las constantes vitales, los electrolitos séricos y las concentraciones séricas de creatinina.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

#### **Mecanismo de acción**

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

La inhibición de la ECA determina un descenso de la angiotensina II plasmática que aumenta la actividad plasmática de la renina (por inhibición del circuito de retroalimentación negativa de liberación de renina) y disminuye la secreción de aldosterona. Como la ECA inactiva la bradicinina, su inhibición también aumenta la actividad de los sistemas circulantes y locales de calicreína-cinina (y, en consecuencia, del sistema de prostaglandinas). Es posible que este mecanismo contribuya al efecto hipotensor de los IECA y responda, en parte, de algunos efectos secundarios (p. ej., tos).

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

#### **Eficacia y seguridad clínica**

##### **Hipertensión**

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

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

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

La máxima actividad antihipertensiva se alcanza de 4 a 6 horas después de administrar una dosis única y se mantiene durante al menos 24 horas: la relación pico a valle es del orden del 87-100%.

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

La retirada del tratamiento no induce ningún efecto de rebote sobre la presión arterial.

El perindopril reduce la hipertrofia ventricular izquierda.

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

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

#### Pacientes con enfermedad coronaria estable

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

Doce mil doscientos dieciocho (12.218) pacientes con edades superiores a 18 años fueron aleatorizados a 8 mg de perindopril (equivalente a perindopril arginina 10 mg) (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 que incluía antiagregantes plaquetarios, agentes hipolipemiantes y beta-bloqueantes.

El criterio 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 (equivalente a perindopril arginina 10 mg) una vez al día produjo una reducción absoluta significativa en la variable principal de 1,9% (reducción del riesgo relativo del 20%, IC 95% [9,4; 28,6] – p<0,001).

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

#### Población pediátrica

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

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

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

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

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

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

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

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

Se analizó el uso de la asociación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) con un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II) en el transcurso de dos grandes ensayos aleatorizados y controlados (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) y VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)).

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

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

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

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

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

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### **Absorción**

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

Perindopril es un profármaco.

El 27 % de la dosis de perindopril administrado alcanza la circulación sanguínea como metabolito activo, el perindoprilato. Además del perindoprilato activo, el perindopril da cinco metabolitos, todos ellos inactivos. La concentración plasmática máxima del perindoprilato se alcanza en 3 a 4 horas.

Como la ingesta de alimentos reduce la conversión hacia el perindoprilato y, por ende, la biodisponibilidad, perindopril arginina debe administrarse por vía oral en una sola toma matutina diaria, antes del desayuno.

Se ha demostrado una relación lineal entre la dosis de perindopril administrada y la concentración plasmática.

### **Distribución**

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

### **Eliminación**

El perindoprilato se excreta en la orina y la semivida terminal de la fracción no ligada se aproxima a 17 horas, con lo que el estado de equilibrio se establece antes de 4 días.

### **Poblaciones especiales**

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

El aclaramiento del perindoprilato durante la diálisis corresponde a 70 mL/min.

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

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Durante los estudios sobre la toxicidad crónica por vía oral del perindopril (ratas y monos), el órgano atacado fue el riñón que mostró lesiones reversibles.

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 angiotensina inducen, como grupo, efectos adversos para el desarrollo fetal tardío que determinan la muerte fetal y malformaciones congénitas en roedores y conejos: se han observado lesiones renales y una mayor mortalidad peri y posnatal. La fertilidad no se vio alterada en los machos o hembras de rata.

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Núcleo: lactosa monohidrato, estearato de magnesio, maltodextrina, sílice coloidal hidrófoba, carboximetilalmidón sódico (tipo A).

Recubrimiento pelicular: macrogol 6000, glicerol, hipromelosa, complejos cúpricos de clorofilinas, estearato de magnesio, dióxido de titanio.

### **6.2 Periodo de validez**

3 años.

### **6.3 Precauciones especiales de conservación**

Mantenga el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. Inferiores a 30°C

### **6.4 Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de polipropileno blanco con reductor de flujo de polietileno y tapón opaco blanco con agente desecante.

### **Bibliografía:**

**Información científica de Les Laboratoires Servier, Francia**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Coversyl comprimidos recubiertos


### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Perindopril.....3,395 mg  
(Un comprimido recubierto contiene 3,395 mg de perindopril, equivalente a 5 mg de perindopril arginina.)

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película .

Comprimido recubierto con película de color verde claro, cilíndrico, grabado con  en una cara y ranurado a ambos cantos. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 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

##### Posología

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

##### Hipertensión

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

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

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

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



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

En la medida de lo posible, el diurético se suspenderá de 2 a 3 días antes de iniciar el tratamiento con Coversyl (ver sección 4.4).

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

El tratamiento de los pacientes ancianos debe iniciarse con una dosis de 2,5 mg, que se puede aumentar progresivamente hasta 5 mg al cabo de un mes de tratamiento y luego hasta 10 mg, si procede, dependiendo de la función renal (ver la tabla más adelante).

#### Insuficiencia cardíaca sintomática

Se recomienda iniciar el tratamiento con Coversyl, generalmente asociado a un diurético no ahorrador de potasio, y/o a la digoxina, y/o a un betabloqueante, bajo la vigilancia estrecha del médico. Al principio, se recomienda administrar una dosis de 2,5 mg por la mañana, que se puede aumentar, en intervalos no menores de 2 semanas, de 2,5 mg a 5 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 médica especial (ver sección 4.4) en los pacientes con insuficiencia cardíaca grave y en los considerados de alto riesgo (pacientes con insuficiencia renal y tendencia a los trastornos electrolíticos, pacientes en tratamiento simultáneo con diuréticos y/o con vasodilatadores) (ver sección 4.4)

Antes de comenzar el tratamiento con COVERSYL A 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 A (ver sección 4.4).

#### Enfermedad coronaria estable

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

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

La dosis se incrementará sólo si la dosis previa más baja se tolera bien.

#### **Poblaciones especiales**

##### Pacientes con insuficiencia renal

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

**Tabla 1: ajuste posológico en la insuficiencia renal**

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

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

### Pacientes con insuficiencia hepática

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

### Población pediátrica

La seguridad y eficacia de perindopril en niños y adolescentes menores de 18 años no ha sido establecida.

Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

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

## **Forma de administración**

Vía oral.

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

## **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes indicados en la sección 6.1 o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).
- Antecedentes de angioedema asociados con el tratamiento previo con IECA.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- La utilización concomitante de Coversyl con medicamentos que contengan aliskirén está contraindicada en pacientes con diabetes o insuficiencia renal (TFG [tasa de filtración-glomerular] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secciones 4.5 y 5.1).
- Utilización concomitante de sacubitril/valsartán. El tratamiento que contiene perindopril deberá iniciarse pasadas al menos 36 horas desde la última dosis de sacubitril/valsartán (ver sección 4.4 y 4.5)
- Tratamiento por circulación extracorpórea que resulta en un contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente (ver sección 4.5).
- Estenosis bilateral importante de la arteria renal o estenosis de la arteria renal en riñón funcionalmente único (ver sección 4.4)

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### **Enfermedad coronaria estable**

Si durante el primer mes de tratamiento con perindopril aparece un episodio de angina de pecho inestable (grave o no), se procederá a una cuidadosa valoración del beneficio/riesgo antes de continuar con el tratamiento.

### **Hipotensión**

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

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

Coversyl puede inducir un descenso adicional de la presión arterial de algunos pacientes con insuficiencia cardíaca que tienen una presión arterial normal o reducida. Este es un efecto previsible y no suele motivar

la retirada del tratamiento. Si la hipotensión se torna sintomática, puede ser necesario reducir la dosis o suspender Coversyl .

### **Estenosis aórtica y mitral / miocardiopatía hipertrófica**

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

### **Insuficiencia renal**

En caso de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 60 mL/min), hay que ajustar la dosis inicial de perindopril según el aclaramiento de creatinina del paciente (ver sección 4.2) 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 (ver sección 4.8).

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

Se han comunicado elevaciones de la urea en sangre y de la creatinina en el suero que, de ordinario, revierten al retirar el tratamiento en algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria renal del único riñón funcional tratados con IECA. Así sucede, sobre todo, en pacientes con insuficiencia renal. Si hay también hipertensión renovascular, el riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal aumenta.

El tratamiento de estos pacientes debe iniciarse con una estrecha vigilancia médica; se administrarán dosis bajas y se ajustará progresivamente la posología. Como el tratamiento con diuréticos puede agravar las circunstancias anteriores, conviene retirarlo y vigilar la función renal durante las primeras semanas del tratamiento con Coversyl .

Algunos pacientes hipertensos sin antecedentes de enfermedad renal vascular han mostrado elevaciones de la urea en sangre y de la creatinina en suero, generalmente leves y pasajeras, sobre todo después de administrar Coversyl 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 en pacientes dializados con membranas de alto flujo y tratados al mismo tiempo con un IECA. En estos casos, hay que sopesar el uso de una membrana de diálisis diferente o un agente antihipertensivo de un grupo terapéutico diferente.

### **Trasplante de riñón**

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

### **Hipertensión renovascular**

Existe un riesgo aumentado de hipotensión e insuficiencia renal en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria del único riñón funcional que son tratados con IECA (ver sección 4.3).

El tratamiento con diuréticos puede ser un factor coadyuvante. La pérdida de función renal puede suceder con solo cambios menores en la creatinina sérica incluso en pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal.

### **Hipersensibilidad y angioedema**

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

El angioedema asociado a un edema de laringe puede resultar mortal. Cuando afecta a la lengua, la glotis o la laringe, y cabe el riesgo de obstrucción respiratoria, se aplicará enseguida un tratamiento urgente, que puede consistir en la administración de adrenalina o el mantenimiento de la permeabilidad de la vía

respiratoria. El paciente precisa una vigilancia médica estrecha hasta la desaparición completa de los síntomas.

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

Rara vez se han señalado angioedemas intestinales en pacientes tratados con IECA. Estos pacientes presentaban dolores abdominales (con o sin náuseas o vómitos) y, en algunos casos, no estaban precedidos de angioedema facial y los niveles de C-1 esterasa eran normales. El diagnóstico se realizó mediante escáner abdominal, ecografía o durante una cirugía, y los síntomas desaparecieron al suspender el IECA. El angioedema intestinal debe formar parte del diagnóstico diferencial en caso de dolor abdominal en un paciente con IECA.

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

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

Excepcionalmente, pacientes tratados con IECA han presentado reacciones anafilactoides con riesgo mortal durante la aféresis de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) con adsorción de 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 un tratamiento desensibilizante (p. ej., veneno de himenópteros) pueden sufrir reacciones anafilactoides. Estas reacciones se evitan si se suspenden de forma temporal los IECA durante la desensibilización, pero reaparecen si se procede a una reexposición accidental.

#### **Insuficiencia hepática**

En raras ocasiones, los IECA se han asociado a un síndrome de ictericia colestásica que puede progresar hacia 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 una vigilancia médica pertinente (ver sección 4.8).

#### **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 ningún otro factor de riesgo. El perindopril se debe utilizar con sumo cuidado si el paciente presenta una colagenosis vascular, recibe tratamiento con inmunosupresores, alopurinol o procainamida, o reúne una combinación de estos factores de riesgo, sobre todo si sufre insuficiencia renal. Algunos de estos pacientes presentaron infecciones graves que, en determinados casos, no respondieron al tratamiento antibiótico intensivo. Cuando se administre perindopril a estos pacientes, se recomienda vigilar periódicamente el recuento leucocítico y advertirles para que notifiquen cualquier signo de infección (como dolor de garganta o fiebre).

#### **Raza**

Los IECA causan una mayor tasa de angioedema en los pacientes de raza negra.

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

#### **Tos**

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

### **Cirugía y anestesia**

En los pacientes sometidos a cirugía mayor o a anestesia con preparados que inducen hipotensión, Coversyl 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 IECA pueden causar hiperpotasemia al inhibir la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en los pacientes con una función renal normal. Los pacientes con riesgo de hiperpotasemia son aquellos con insuficiencia renal, degradación de la función renal, edad superior a 70 años, diabetes, acontecimientos concurrentes como deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica, tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo: espironolactona, eplerenona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio; o aquellos pacientes tratados con otros medicamentos asociados con aumentos del potasio sérico (por ejemplo heparina o cotrimoxazol, también denominado trimetoprima/sulfametoxazol) y especialmente antagonistas de la aldosterona o antagonistas de los receptores de angiotensina. El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio, sobre todo en pacientes con la función renal alterada, puede provocar una elevación significativa del potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, a veces mortales. Los diuréticos ahorradores de potasio y los antagonistas de los receptores de angiotensina deben usarse con precaución en los pacientes tratados con IECA, vigilándose el potasio sérico y la función renal. Cuando se considere necesario el uso concomitante de los agentes mencionados más arriba, se administrarán con prudencia y bajo vigilancia sistemática del potasio sérico (ver sección 4.5).

### **Pacientes diabéticos**

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

### **Litio**

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

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

En general, no se aconseja la combinación perindopril con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contengan potasio (ver sección 4.5).

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

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

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

### **Aldosteronismo primario**

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

### **Embarazo**

Durante el embarazo no debe iniciarse ningún tratamiento con IECA. A menos que se considere que el tratamiento con IECA es esencial, se recomienda a las pacientes que planeen un embarazo modificar su tratamiento antihipertensivo por un medicamento que tenga un mejor perfil de seguridad durante el

embarazo. En caso de diagnóstico de embarazo, el tratamiento con IECA deberá interrumpirse de inmediato y, en caso necesario, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

### **Excipientes**

Debido a la presencia de lactosa, este medicamento no está recomendado en pacientes con intolerancia a la galactosa, déficit total de lactasa de Lapp, o síndrome de malabsorción de glucosa o galactosa (enfermedades hereditarias raras).

### **Niveles de sodio**

Coversyl contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

### **Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema**

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

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

### **Medicamentos inductores de hiperpotasemia**

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

### **Asociaciones contraindicadas (ver sección 4.3)**

#### **+ Aliskirén**

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

#### **+ Tratamientos por circulación extra-corpórea**

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

### **Asociaciones no recomendadas (ver sección 4.4)**

#### **+ Aliskirén**

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

#### **+ Tratamiento combinado de IECA y ARA II**

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

#### **+ Estramustina**

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

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

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

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

#### **+ Litio**

Se han notificado incrementos reversibles en las concentraciones séricas de litio, así como intoxicación, durante la administración conjunta de litio más IECA. Se desaconseja el uso de perindopril más litio, pero si hubiera necesidad de administrar esta asociación, se vigilarán cuidadosamente los valores séricos del litio (ver sección 4.4).

#### **Asociaciones que requieren precauciones de uso**

##### **+ Antidiabéticos (insulina, antidiabéticos orales)**

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

##### **+ Baclofeno**

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

##### **+ Diuréticos no ahorradores de potasio**

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

*En la hipertensión arterial*, cuando un tratamiento diurético anterior pudo haber causado una disminución de la volemia o del contenido de sal, se debe interrumpir el diurético antes de empezar el tratamiento con un IECA. En dicho caso, luego se puede volver a introducir un diurético no ahorrador de potasio o empezar el tratamiento con el IECA en dosis bajas aumentadas progresivamente.

*En el tratamiento diurético de la insuficiencia cardíaca congestiva*, se iniciará el tratamiento con el IECA en una dosis muy baja y tras haber reducido la dosis del diurético no ahorrador de potasio concomitante. En cualquier caso, se deberá vigilar la función renal (niveles de creatinina) en las primeras semanas de tratamiento con IECA.

##### **+ Diuréticos ahorradores de potasio (eplerenona, espironolactona)**

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

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

Se recomienda un control estricto del potasio y la creatina en suero una vez a la semana el primer mes de tratamiento y una vez al mes los meses siguientes.

**+ Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluido el ácido acetilsalicílico en dosis  $\geq 3$  g/día**

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

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

**Asociaciones que se deben tomar en cuenta**

**+ Antihipertensivos y vasodilatadores**

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

**+ Antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y anestésicos**

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

**+ Simpaticomiméticos**

Los simpaticomiméticos pueden disminuir los efectos antihipertensivos de los IECA.

**+ Sales de oro**

Se notificaron muy raramente reacciones nitroides (síntomas que incluyen eritema facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes que recibían simultáneamente inyecciones de oro (aurotiomato de sodio) y un IECA (entre los cuales perindopril).

**4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

**Embarazo**

Se desaconseja la administración de IECA durante el 1º trimestre de embarazo (ver sección 4.4). La administración de IECA está contraindicada en los 2º y 3º trimestres del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

Los datos epidemiológicos disponibles sobre el riesgo de malformación tras exposición a los IECA en el primer trimestre del embarazo no son concluyentes. No obstante, no puede descartarse un pequeño aumento en el riesgo de malformaciones congénitas. A menos que se considere que el tratamiento con IECA es esencial, se recomienda a las pacientes que planeen un embarazo modificar su tratamiento antihipertensivo por un medicamento que tenga un mejor perfil de seguridad durante el embarazo.

En caso de diagnóstico de embarazo, el tratamiento con IECA deberá interrumpirse de inmediato y, en caso necesario, iniciar un tratamiento alternativo.

La exposición 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) (ver sección 5.3). Si ocurre una exposición a un IECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se aconseja la verificación ecográfica de la función renal y del cráneo. Deberá vigilarse la presión arterial de los recién nacidos de madre tratada con IECA (ver secciones 4.3 y 4.4).

**Lactancia**

Debido a la falta de información disponible sobre la utilización de Coversyl durante la lactancia, se recomienda no utilizar Coversyl. Es preferible utilizar otros tratamientos que tengan un mejor perfil de seguridad durante la lactancia, sobre todo en caso de recién nacido o bebé prematuro.



## **Fertilidad**

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

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas**

Coversyl no modifica el estado de alerta, pero debido a la bajada de la tensión arterial algunos pacientes pueden notar diferentes reacciones tales como mareos o debilidad.

Por consiguiente, la capacidad para conducir vehículos o usar maquinaria puede verse alterada.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### **a. Resumen del perfil de seguridad**

El perfil de seguridad de perindopril es coherente con el perfil de seguridad de los inhibidores de la ECA.

Los acontecimientos adversos más frecuentes notificados en los ensayos clínicos y observados con perindopril son: mareos, cefalea, parestesia, vértigo, alteraciones visuales, acúfenos, hipotensión, tos, disnea, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, disgeusia, dispepsia, náuseas, vómitos, prurito, erupción cutánea, calambres musculares y astenia.

#### **b. Listado tabulado de reacciones adversas**

Se han descrito las siguientes reacciones adversas durante los ensayos clínicos y el uso post-comercialización de perindopril, clasificándose por orden de frecuencia.

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

| <b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>     | <b>Reacciones adversas</b>  | <b>Frecuencia</b> |
|--|---|-------------------|
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b> | Eosinofilia   | Poco frecuente*   |
|  | Agranulocitosis o pancitopenia  | Muy rara          |
|  | Disminución de la hemoglobina y disminución del hematocrito                       | Muy rara          |
|  | Leucopenia/neutropenia  | Muy rara          |
|  | Anemia hemolítica en pacientes con carencia congénita de G-6PDH (ver sección 4.4) | Muy rara          |
|  | Trombocitopenia   | Muy rara          |
| <b>Trastornos endocrinos</b>                           | Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)                 | Rara              |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>    | Hipoglucemia (ver secciones 4.4 y 4.5)  | Poco frecuente*   |
|  | Hiperpotasemia, que revierte con la suspensión del tratamiento (ver sección 4.4)  | Poco frecuente*   |
|  | Hiponatremia  | Poco frecuente*   |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>                        | Depresión   | Poco frecuente*   |
|  | Alteraciones del estado de ánimo  | Poco frecuente    |
|  | Alteraciones del sueño  | Poco frecuente    |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                 | Mareos  | Frecuente         |
|  | Cefalea   | Frecuente         |
|  | Parestesia  | Frecuente         |
|  | Vértigo   | Frecuente         |
|  | Somnolencia   | Poco frecuente*   |
|  | Síncope   | Poco frecuente*   |
|  | Estado confusional  | Muy rara          |

| <b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>            | <b>Reacciones adversas</b>   | <b>Frecuencia</b> |
|---|--|-------------------|
| <b>Trastornos oculares</b>                                    | Alteraciones visuales  | Frecuente         |
| <b>Trastornos del oído y del laberinto</b>                    | Acúfenos   | Frecuente         |
| <b>Trastornos cardíacos</b>                                   | Palpitaciones  | Poco frecuente*   |
|   | Taquicardia  | Poco frecuente*   |
|   | Angina de pecho (ver sección 4.4)  | Muy rara          |
|   | Arritmia   | Muy rara          |
|   | Infarto de miocardio, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4) | Muy rara          |
| <b>Trastornos vasculares</b>                                  | Hipotensión (y efectos relacionados con la hipotensión)  | Frecuente         |
|   | Vasculitis   | Poco frecuente*   |
|   | Rubefacción  | Rara*             |
|   | Ictus posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4)                 | Muy rara          |
|   | Fenómeno de Raynaud  | No conocida       |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>    | Tos  | Frecuente         |
|   | Disnea   | Frecuente         |
|   | Broncoespasmo  | Poco frecuente    |
|   | Neumonía eosinófila  | Muy rara          |
|   | Rinitis  | Muy rara          |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                          | Dolor abdominal  | Frecuente         |
|   | Estreñimiento  | Frecuente         |
|   | Diarrea  | Frecuente         |
|   | Disgeusia  | Frecuente         |
|   | Dispepsia  | Frecuente         |
|   | Náuseas  | Frecuente         |
|   | Vómitos  | Frecuente         |
|   | Boca seca  | Poco frecuente    |
|   | Pancreatitis   | Muy rara          |
| <b>Trastornos hepatobiliares</b>                              | Hepatitis citolítica o colestásica (ver sección 4.4)   | Muy rara          |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>          | Prurito  | Frecuente         |
|   | Erupción cutánea   | Frecuente         |
|   | Urticaria (ver sección 4.4)  | Poco frecuente    |
|   | Angioedema de la cara, extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y/o laringe (ver sección 4.4)                     | Poco frecuente    |
|   | Reacciones de fotosensibilidad   | Poco frecuente*   |
|   | Penfigoide   | Poco frecuente*   |
|   | Hiperhidrosis  | Poco frecuente    |
|   | Empeoramiento de la psoriasis  | Rara*             |
|   | Eritema multiforme   | Muy rara          |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b> | Calambres musculares   | Frecuente         |
|   | Artralgia  | Poco frecuente*   |
|   | Mialgia  | Poco frecuente*   |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                         | Insuficiencia renal  | Poco frecuente    |
|   | Insuficiencia renal aguda  | Rara              |
|   | Anuria/oliguria  | Rara*             |

| <b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>  | <b>Reacciones adversas</b>    | <b>Frecuencia</b> |
|---|-------------------------------|-------------------|
| <b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>                                      | Disfunción eréctil            | Poco frecuente    |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>                    | Astenia                       | Frecuente         |
|   | Dolor torácico                | Poco frecuente*   |
|   | Malestar general              | Poco frecuente*   |
|   | Edema periférico              | Poco frecuente*   |
|   | Pirexia                       | Poco frecuente*   |
| <b>Exploraciones complementarias</b>  | Bilirrubina elevada en sangre | Rara              |
|   | Enzimas hepáticas elevadas    | Rara              |
|   | Urea elevada en sangre        | Poco frecuente*   |
|   | Creatinina elevada en sangre  | Poco frecuente*   |
| <b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b> | Caída                         | Poco frecuente*   |

*\*Frecuencia obtenida a partir de datos de ensayos clínicos de acontecimientos adversos detectados por notificación espontánea).*

### **Ensayos clínicos**

Durante el periodo de aleatorización del estudio EUROPA, sólo se registraron las reacciones adversas graves. Pocos pacientes experimentaron reacciones adversas graves: 16 (0,3%) de los 6.122 pacientes tratados con perindopril y 12 (0,2%) de los 6.107 pacientes del grupo de placebo. Entre los pacientes tratados con perindopril, se observó hipotensión en 6 pacientes, angioedema en 3 pacientes y paro cardíaco en 1 paciente. Un mayor número de pacientes tratados con perindopril, 6% (n=366), abandonó el tratamiento debido a tos, hipotensión u otra intolerancia, en comparación con el grupo de placebo, 2,1 % (n=129).

### **Notificación de sospecha de reacciones adversas**

Es importante la notificación de toda sospecha de reacciones adversas al medicamento posteriores a la autorización, ya que ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema nacional de notificación..

### **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 una disolución de cloruro de sodio de 9 mg/mL (0,9%). Si ocurre hipotensión, se colocará al paciente en posición de shock. Si se dispone de angiotensina II y/o catecolaminas se pueden infundir por vía intravenosa. Para eliminar el perindopril de la circulación general se recurre a la hemodiálisis (ver sección 4.4.). La bradicardia rebelde al tratamiento exige la colocación de un marcapasos. Hay que vigilar en todo momento las constantes vitales, los electrolitos séricos y las concentraciones séricas de creatinina.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

**Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), monofármacos, código ATC: C09A A04**

#### **Mecanismo de acción**

El perindopril es un inhibidor de la enzima que transforma la angiotensina I en angiotensina II (enzima convertidora de angiotensina, ECA). La enzima convertidora, o cinasa, es una exopeptidasa que

transforma la angiotensina I en la sustancia vasoconstrictora angiotensina II y descompone, asimismo, la sustancia vasodilatadora bradicinina en su heptapéptido inactivo.

La inhibición de la ECA determina un descenso de la angiotensina II plasmática que aumenta la actividad plasmática de la renina (por inhibición del circuito de retroalimentación negativa de liberación de renina) y disminuye la secreción de aldosterona. Como la ECA inactiva la bradicinina, su inhibición también aumenta la actividad de los sistemas circulantes y locales de calicreína-cinina (y, en consecuencia, del sistema de prostaglandinas). Es posible que este mecanismo contribuya al efecto hipotensor de los IECA y responda, en parte, de algunos efectos secundarios (p. ej., tos).

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

## **Eficacia y seguridad clínica**

### **Hipertensión**

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

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

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

La máxima actividad antihipertensiva se alcanza de 4 a 6 horas después de administrar una dosis única y se mantiene durante al menos 24 horas: la relación pico a valle es del orden del 87-100 %.

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

La retirada del tratamiento no induce ningún efecto de rebote sobre la presión arterial.

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**

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

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

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

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

### **Pacientes con enfermedad coronaria estable**

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

Doce mil doscientos dieciocho (12.218) pacientes con edades superiores a 18 años fueron aleatorizados a 8 mg de perindopril (equivalente a perindopril arginina 10 mg) (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 que incluía antiagregantes plaquetarios, agentes hipolipemiantes y beta-bloqueantes.

El criterio 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 (equivalente a perindopril arginina 10 mg) una vez al día produjo una reducción absoluta significativa en la variable principal de 1,9% (reducción del riesgo relativo del 20 %, IC 95 % [9,4; 28,6] –  $p < 0,001$ ).

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

### **Población pediátrica**

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

En un estudio clínico abierto y no comparativo, 62 niños hipertensos de 2 a 15 años de edad y con una tasa de filtración glomerular  $> 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  recibieron una dosis media de perindopril de 0,07 mg/kg.

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

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

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

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

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

### **Datos procedentes de ensayos clínicos relativos al doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):**

Se analizó el uso de la asociación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) con un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II) en el transcurso de dos grandes ensayos aleatorizados y controlados (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) y VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)).

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

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

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

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

El estudio ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) se realizó con el fin de evaluar el beneficio de la adición de aliskirén al tratamiento habitual mediante IECA o ARA II en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal crónica, con o sin trastornos cardiovasculares. Este estudio se interrumpió prematuramente debido al aumento del riesgo de acontecimientos adversos. Las muertes de origen cardiovascular y los accidentes cerebrovasculares

fueron más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo; de igual modo, los acontecimientos adversos y algunos acontecimientos adversos graves tales como la hiperpotasemia, la hipotensión y la insuficiencia renal se notificaron con mayor frecuencia en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### **Absorción**

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

Perindopril es un profármaco.

El 27 % de la dosis de perindopril administrado alcanza la circulación sanguínea como metabolito activo, el perindoprilato. Además del perindoprilato activo, el perindopril da cinco metabolitos, todos ellos inactivos. La concentración plasmática máxima del perindoprilato se alcanza en 3 a 4 horas.

Como la ingesta de alimentos reduce la conversión hacia el perindoprilato y, por ende, la biodisponibilidad, perindopril arginina debe administrarse por vía oral en una sola toma matutina diaria, antes del desayuno.

Se ha demostrado una relación lineal entre la dosis de perindopril administrada y la concentración plasmática.

### **Distribución**

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

### **Eliminación**

El perindoprilato se excreta en la orina y la semivida terminal de la fracción no ligada se aproxima a 17 horas, con lo que el estado de equilibrio se establece antes de 4 días.

### **Poblaciones especiales**

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

El aclaramiento del perindoprilato durante la diálisis corresponde a 70 mL/min.

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

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Durante los estudios sobre la toxicidad crónica por vía oral del perindopril (ratas y monos), el órgano atacado fue el riñón que mostró lesiones reversibles.

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 angiotensina inducen, como grupo, efectos adversos para el desarrollo fetal tardío que determinan la muerte fetal y malformaciones congénitas en roedores y conejos: se han observado lesiones renales y una mayor mortalidad peri y posnatal. La fertilidad no se vio alterada en los machos o hembras de rata.

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Núcleo: lactosa monohidrato, estearato de magnesio, maltodextrina, sílice coloidal hidrófoba, carboximetilalmidón sódico (tipo A).

Recubrimiento pelicular: macrogol 6000, glicerol, hipromelosa, complejos cúpricos de clorofilinas, estearato de magnesio, dióxido de titanio.

### **6.2 Periodo de validez**

3 años.

### **6.3 Precauciones especiales de conservación**

Mantenga el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.  
Mantener a temperatura inferior a 30°C.

### **6.4 Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de polipropileno blanco con reductor de flujo de polietileno y tapón opaco blanco con agente desecante.

### **Bibliografía**

Información científica de Les Laboratoires Servier , Francia