

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Perindopril Glenmark Generics 2 mg comprimidos
Perindopril Glenmark Generics 4 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Perindopril Generics Glenmark 2 mg comprimidos:
Cada comprimido contiene 2 mg de perindopril sal de terbutilamina, equivalentes a 1,669 mg de perindopril.
Excipiente: 31,39 mg de lactosa monohidrato.

Perindopril Glenmark Generics 4 mg comprimidos:
Cada comprimido contiene 4 mg de perindopril sal de terbutilamina, equivalentes a 3,338 mg de perindopril.
Excipiente: 62,78 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3 FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

2 mg:

Comprimido biconvexo, redondo, de color blanco, liso en ambas caras.

4 mg:

Comprimido de forma alargada, de color blanco, con ranura en ambas caras, y con las marcas “PP” en unas de las caras y “4” en la otra.

El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipertensión:

Tratamiento de la hipertensión.

Insuficiencia cardiaca:

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca sintomática.

Enfermedad arterial coronaria estable:

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

4.2 Posología y forma de administración

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

La dosis debe individualizarse en función del perfil del paciente (ver sección 4.4) y la respuesta de la presión arterial.

Hipertensión

Perindopril puede utilizarse en monoterapia o en combinación con otros grupos de tratamiento antihipertensivo.

La dosis inicial recomendada es de 4 mg administrada una vez al día por la mañana.

Los pacientes con una activación intensa del sistema renina-angiotensina-aldosterona (concretamente, hipertensión renal vascular, depleción salina y/o de volumen, descompensación cardíaca o hipertensión grave) pueden experimentar una caída exagerada de la presión arterial tras la administración de la dosis inicial. En estos pacientes se recomienda una dosis inicial de 2 mg, y el inicio del tratamiento debe tener lugar bajo supervisión médica.

La dosis puede incrementarse a 8 mg una vez al día tras un mes de tratamiento.

Se puede producir hipotensión sintomática tras el inicio del tratamiento con perindopril; es más frecuente en pacientes que están siendo tratados junto con diuréticos. Por ello, se recomienda precaución, ya que estos pacientes pueden presentar una pérdida de volumen y/o sal.

Si fuera posible, debe interrumpirse la administración del diurético 2 ó 3 días antes del inicio del tratamiento con perindopril (ver sección 4.4).

En pacientes hipertensos en los que no pueda interrumpirse el diurético, debe iniciarse el tratamiento con perindopril con la dosis de 2 mg. Deben monitorizarse la función renal y el potasio plasmático. Debe ajustarse la siguiente dosis de perindopril según la respuesta de la presión arterial. Si fuera necesario, se puede continuar con el tratamiento diurético.

En ancianos, el tratamiento debe iniciarse con la dosis de 2 mg, que puede aumentarse progresivamente a 4 mg tras un mes de tratamiento, y a 8 mg, si fuera necesario, dependiendo de la función renal (ver la tabla que se muestra a continuación).

Insuficiencia cardíaca sintomática

Se recomienda que perindopril, normalmente asociado a un diurético no ahorrador de potasio y/o digoxina y/o betabloqueante, sea introducido bajo supervisión médica estrecha con una dosis inicial recomendada de 2 mg por la mañana. Esta dosis se puede incrementar a 4 mg diarios en una sola toma, pasadas 2 semanas, si se tolera bien.. El ajuste de la dosis debe basarse en la respuesta clínica de cada paciente.

En insuficiencia cardíaca grave y en otros pacientes considerados de alto riesgo (pacientes con insuficiencia renal y tendencia a presentar alteraciones electrolíticas, pacientes que están recibiendo simultáneamente tratamiento con diuréticos y/o con agentes vasodilatadores), el tratamiento debe iniciarse bajo una supervisión cuidadosa (ver sección 4.4).

Los pacientes con alto riesgo de hipotensión sintomática, p.ej., pacientes con depleción salina con o sin hiponatremia, pacientes con hipovolemia o pacientes que han estado recibiendo tratamiento diurético importante, deben corregir estas situaciones, en la medida de lo posible, antes del tratamiento con perindopril. Antes y durante el tratamiento con perindopril deben monitorizarse estrechamente la presión arterial, la función renal y el potasio plasmático (ver sección 4.4).

Enfermedad arterial coronaria estable

Para empezar, Perindopril se debe tomar en una dosis de 4 mg diarios en una sola toma durante dos semanas, incrementando la dosis a 8 mg diarios en una sola toma también, dependiendo de la función renal y siempre que la dosis de 4 mg se tolere bien.

Los pacientes de edad avanzada deben tomar 2 mg diarios en una sola toma durante una semana, seguido de 4 mg diarios en una sola toma también, antes de incrementar la dosis hasta 8 mg diarios en una sola toma, dependiendo de la función renal. (ver Tabla 1 “Ajuste de la dosis en insuficiencia renal”).

Sólo debe aumentarse la dosis si la dosis inferior previa se tolera bien.

Ajuste de la dosis en insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal, la posología debe basarse en el aclaramiento de creatinina según se describe en la Tabla 1 a continuación:

Tabla 1: Ajuste de la dosis en insuficiencia renal

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	dosis recomendada
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg al día
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg al día
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg al día cada dos días
Pacientes en hemodiálisis*	
$Cl_{CR} < 15$	2 mg el día de la diálisis

* El aclaramiento de perindoprilato en la diálisis es de 70 ml/min. Para pacientes en hemodiálisis debe administrarse la dosis tras la diálisis.

Ajuste de la dosis en insuficiencia hepática:

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2)

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

No se ha demostrado la eficacia y seguridad del uso en niños y adolescentes. Por tanto, no se recomienda el uso en niños ni adolescentes.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a perindopril, a cualquiera de los excipientes o a cualquier IECA (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina).
- Antecedentes de angioedema asociados a un tratamiento previo con un IECA.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
(*esta sección no debe incluir contraindicación para lactancia*)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Enfermedad arterial coronaria estable

Si durante el primer mes de tratamiento con perindopril tiene lugar un episodio de angina de pecho inestable (sea grave o no), debe realizarse una cuidadosa evaluación de la relación beneficio/riesgo antes de continuar con el tratamiento.

Hipotensión

Los IECA pueden producir una caída de la presión arterial. Raramente se observa hipotensión sintomática en pacientes hipertensos no complicados, y es más probable que ocurra en pacientes que han presentado disminución de la volemia, p.ej., por tratamiento diurético, restricción de sal en la dieta, diálisis, diarrea o vómitos, o que presentan hipotensión grave dependiente de renina (ver secciones 4.5 y 4.8). En pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, con o sin insuficiencia renal

asociada, se ha observado hipotensión sintomática. Es más probable que ocurra en aquellos pacientes con los grados de insuficiencia cardíaca más graves, según se refleja por el uso de dosis altas de diuréticos del asa, hiponatremia o insuficiencia renal funcional. Debe monitorizarse cuidadosamente el inicio del tratamiento y el ajuste de la dosis en pacientes con riesgo aumentado de hipotensión sintomática (ver secciones 4.2 y 4.8). Estas mismas consideraciones rigen para los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, en los que una caída excesiva de la presión arterial podría originar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si se produce hipotensión, se debe colocar al paciente en posición supina y, si es necesario, administrar una infusión intravenosa de una solución de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico. Una respuesta hipotensora transitoria no es una contraindicación para la administración de dosis posteriores, que pueden administrarse habitualmente sin dificultad una vez que la presión arterial se ha elevado tras la expansión del volumen.

Perindopril puede inducir un descenso adicional de la presión arterial sistémica en algunos pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que tienen una presión arterial normal o reducida. Este es un efecto predecible y habitualmente no supone una razón para interrumpir el tratamiento. Si la hipotensión se hace sintomática puede ser necesaria una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con perindopril.

Estenosis de las válvulas aórtica y mitral/cardiomiopatía hipertrófica

Al igual que ocurre con otros IECAs, perindopril debe administrarse con precaución a pacientes con estenosis de la válvula mitral y obstrucción en el flujo de salida del ventrículo izquierdo, como estenosis aórtica o cardiomiopatía hipertrófica.

Insuficiencia renal

En caso de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min) la dosis inicial de perindopril debe ajustarse según el aclaramiento de creatinina del paciente (ver sección 4.2) y posteriormente, 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 para estos pacientes (ver sección 4.8).

La hipotensión que sigue al comienzo del tratamiento con IECAs en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática puede mermar aún más la función renal. En esta situación se ha notificado insuficiencia renal aguda, habitualmente reversible. En algunos pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria en un riñón, tratados con IECAs, se ha observado aumento de la urea en sangre y de la creatinina plasmática, habitualmente reversible tras la interrupción del tratamiento. Es probable, sobre todo, en pacientes con insuficiencia renal. Si además hay hipertensión renal vascular, el riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal aumenta. El tratamiento de estos pacientes debe iniciarse con una estrecha vigilancia médica; se administrarán dosis bajas y se ajustará cuidadosamente la posología. Como el tratamiento con diuréticos puede agravar las circunstancias anteriores, debe interrumpirse su administración y monitorizarse la función renal durante las primeras semanas de tratamiento con perindopril.

Algunos pacientes hipertensos sin apariencia de enfermedad vascular renal ya existente han desarrollado aumentos de la urea en sangre y de la creatinina plasmática, habitualmente leves y transitorios, sobre todo cuando se ha administrado perindopril concomitantemente con un diurético. Es más probable que ocurra en pacientes con insuficiencia renal ya existente. Puede ser necesaria una reducción de la dosis y/o la interrupción del diurético y/o de perindopril.

Pacientes en hemodiálisis

Se han notificado reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de flujo alto y tratados concomitantemente con un IECA. En estos pacientes se debe tener precaución, utilizando diferentes tipos de membranas de diálisis o diferentes clases de medicamentos antihipertensivos.

Trasplante de riñón

No hay experiencia en cuanto a la administración de perindopril en pacientes con trasplante de riñón reciente.

Hipersensibilidad/angioedema

Raramente se han notificado angioedema en la cara, extremidades, labios, membranas mucosas, lengua, glotis, y/o laringe en pacientes tratados con IECAs, incluyendo perindopril (ver sección 4.8). Esto puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. En estas circunstancias, debe retirarse de inmediato perindopril y emprender la vigilancia pertinente, que se mantendrá hasta la remisión completa de los síntomas. Cuando la tumefacción se limite a la cara y los labios, el problema suele remitir sin tratamiento, aunque los antihistamínicos son útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema asociado al edema laríngeo puede ser mortal. Cuando se ven afectadas la lengua, la glotis o la laringe, y cabe el riesgo de obstrucción respiratoria, se debe aplicar enseguida un tratamiento urgente. Este puede consistir en la administración de adrenalina y/o el mantenimiento de la permeabilidad de la vía respiratoria. El paciente debe estar bajo vigilancia médica estrecha hasta que los síntomas hayan remitido de forma completa y sostenida.

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

Raramente se ha descrito angioedema intestinal en pacientes tratados con IECAs. Estos pacientes presentan dolor abdominal (con o sin náuseas y vómitos); en algunos casos no hubo angioedema facial y los niveles de la C1-esterasa fueron normales. El angioedema se diagnosticó mediante procedimientos incluyendo TAC, ultrasonidos o mediante cirugía y los síntomas se resolvieron después de interrumpir el tratamiento con IECAs.

El angioedema intestinal debería ser incluido en el diagnóstico diferencial de pacientes que reciben IECAs y que presentan dolor abdominal.

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

En raras ocasiones, los pacientes que reciben IECAs durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano han experimentado reacciones anafilactoides con amenaza para la vida. Estas reacciones se evitaron suspendiendo temporalmente el tratamiento con el IECA antes de cada aféresis.

Reacciones anafilácticas durante la desensibilización

Los pacientes que reciben IECAs durante el tratamiento desensibilizante (p. ej., veneno de himenópteros) pueden sufrir reacciones anafilactoides. En los mismos pacientes, estas reacciones se han evitado si se suspenden de forma temporal los IECAs, pero reaparecen si se procede a una reexposición inadvertida.

Insuficiencia hepática

En raras ocasiones, los IECAs se han asociado con un síndrome que comienza con ictericia colestásica y progresa hacia la necrosis hepática fulminante, y (a veces) la muerte. Se desconoce el mecanismo de este síndrome. Los pacientes que reciben IECAs y desarrollan ictericia o incrementos importantes de

las enzimas hepáticas, deben suspender el IECA y someterse a seguimiento médico pertinente (ver sección 4.8).

Neutropenia/Agranulocitosis/Trombocitopenia/Anemia

Entre los pacientes tratados con IECAs se han notificado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia. La neutropenia rara vez afecta a los pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones. Perindopril debe usarse con precaución extrema en pacientes con colagenosis, en tratamiento con inmunosupresores, en tratamiento con alopurinol o procainamida, o que reúnen una combinación de estos factores, sobre todo si sufren insuficiencia renal. Algunos de estos pacientes han presentado infecciones graves que, en pocas ocasiones, no respondieron al tratamiento antibiótico intensivo. Cuando se administre perindopril a estos pacientes, se recomienda vigilar periódicamente el recuento leucocítico y advertirles que notifiquen cualquier signo de infección (p. ej., dolor de garganta, fiebre).

Raza

Los IECAs causan mayor tasa de angioedema entre los pacientes de raza negra que entre los de otras razas.

Al igual que con otros inhibidores de ACE (enzima convertidora de angiotensina), perindopril puede ser menos efectivo en disminuir la presión sanguínea en gente de raza negra que en gente no negra, posiblemente debido a una prevalencia más alta de episodios bajos en renina en la población hipertensa de raza negra.

Tos

Se ha notificado la aparición tos con el uso de IECAs. De forma característica, la tos es no productiva, persistente y remite tras la interrupción del tratamiento. La tos producida por los IECA debe integrarse en el diagnóstico diferencial de la tos.

Cirugía/Anestesia

En pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia, con agentes que inducen hipotensión, perindopril puede bloquear la formación de angiotensina II, debido a la liberación compensadora de renina. Debe interrumpirse el tratamiento un día antes de la cirugía. Si aparece hipotensión y se atribuye a este mecanismo, se puede corregir expandiendo la volemia.

Hiperkaliemia

Se han observado incrementos del potasio plasmático en pacientes tratados con IECAs, incluyendo perindopril. Los factores de riesgo de hiperkaliemia son insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (> 70 años), diabetes mellitus, episodios intercurrentes, en concreto deshidratación, descompensación cardiaca grave, acidosis metabólica y—tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio (p.ej. espironolactosa, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio; o aquellos pacientes tratados con otros medicamentos asociados con un aumento del potasio plasmático (p. ej., heparina).

El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio en pacientes con la función renal alterada puede conducir a un aumento significativo del potasio en sangre. La hiperkaliemia puede causar arritmias graves y a veces letales. Cuando se considere necesario el uso concomitante de los agentes mencionados, se recomienda precaución y la vigilancia frecuente del potasio plasmático (ver sección 4.5).

Pacientes diabéticos

En pacientes diabéticos tratados con medicamentos antidiabéticos orales o insulina, debe vigilarse estrechamente el control glucémico durante el primer mes de tratamiento con un IECA (ver en sección 4.5 “Antidiabéticos”).

Litio

En general, no se recomienda la combinación de litio y perindopril (ver sección 4.5).

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio

En general, no se recomienda la combinación de perindopril y de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio (ver sección 4.5).

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con un IECA durante el embarazo. Excepto que se considere esencial continuar el tratamiento con los IECA, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los IECA, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Lactosa

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Diuréticos

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

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio

Aunque el potasio plasmático suele mantenerse dentro de los límites normales, algunos pacientes tratados con perindopril pueden presentar hiperkalemia. Los diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, triamtereno o amilorida), los suplementos de potasio o los sustitutos de la sal que contienen potasio, pueden producir un aumento significativo del potasio plasmático. Por ello, no se recomienda la combinación de perindopril con los medicamentos mencionados (ver sección 4.4). Si estuviera indicado el uso concomitante debido a una hipokalemia confirmada, deben utilizarse con precaución y bajo monitorización frecuente del potasio plasmático.

Litio

Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones de litio plasmático, así como toxicidad durante la administración conjunta de litio con IECAs. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar el riesgo de toxicidad por litio, ya de por sí elevado, con los IECAs. No se recomienda

el uso de perindopril con litio, pero si se demuestra que la combinación es necesaria, debe realizarse una estrecha monitorización de los niveles plasmáticos de litio (ver sección 4.4).

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo ≥ 3 g/día de ácido acetilsalicílico

Cuando se administran IECAs simultáneamente con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (p.ej. ácido acetilsalicílico en tratamiento a dosis antiinflamatorias, inhibidores selectivos de la COX-2 y AINEs no selectivos), puede reducirse el efecto antihipertensivo. La administración concomitante de IECAs y AINEs puede aumentar el riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal grave, y un aumento del sodio plasmático, especialmente en pacientes que ya presentan función renal deteriorada. La combinación debe administrarse con precaución, especialmente en ancianos. Los pacientes deben hidratarse de forma apropiada y considerarse un seguimiento de la función renal después de iniciar o de forma concomitante a la terapia, así como de forma periódica a partir de ésta.

Medicamentos antihipertensivos y vasodilatadores

El uso concomitante de estos medicamentos puede aumentar el efecto hipotensor de perindopril. La administración concomitante de nitroglicerina y de otros nitratos, o de otros vasodilatadores, puede reducir adicionalmente la presión arterial.

Medicamentos antidiabéticos

Los estudios epidemiológicos han indicado que la administración concomitante de IECAs con medicamentos antidiabéticos (insulinas, medicamentos hipoglucemiantes orales), puede aumentar el efecto hipoglucemiante con riesgo de hipoglucemia. Este fenómeno es más probable en las primeras semanas del tratamiento combinado, y en pacientes con insuficiencia renal.

Acido acetilsalicílico, trombolíticos, betabloqueantes, nitratos

Se puede usar perindopril concomitantemente con ácido acetilsalicílico (cuando se emplea como trombolítico), trombolíticos, betabloqueantes y/o nitratos.

Antidepresivos tricíclicos/Antipsicóticos/Anestésicos

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

Simpaticomiméticos

Los simpaticomiméticos pueden reducir los efectos antihipertensivos de los IECAs.

Oro

Raramente, en pacientes en tratamiento concomitante de oro inyectable (aurotiomalato sódico) e IECA, incluyendo perindopril, se han descrito reacciones nitritoideas (los síntomas incluyen congestión facial, náuseas, vómitos e hipotensión)

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de los IECA durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). El uso de los IECA está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con IECA, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo.

Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con IECA y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a IECA durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia). (Ver también sección 5.3.)

Si se produce una exposición a IECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con IECA deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

No se recomienda el uso de Perindopril Glenmark Generics comprimidos durante la lactancia ya que no se dispone de información en relación a su uso durante la misma y son preferibles los tratamientos alternativos que tengan un mejor perfil de seguridad establecido para su uso durante la lactancia, especialmente si el niño es recién nacido o prematuro.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Perindopril Glenmark Generics sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula pero en algunos pacientes pueden darse reacciones individuales a la presión arterial baja, especialmente al inicio del tratamiento o en combinación con otros medicamentos antihipertensivos. Como consecuencia, se puede ver disminuída la capacidad de conducir u operar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Durante el tratamiento con perindopril se han observado las siguientes reacciones adversas, que se clasifican por orden de frecuencia.

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Se han notificado muy raramente: disminución de la hemoglobina y del hematocrito, trombocitopenia, leucopenia/neutropenia y casos de agranulocitosis o pancitopenia. En pacientes con deficiencia congénita de G-6PDH se han notificado casos muy raros de anemia hemolítica (ver sección 4.4).

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuentes: trastornos del estado de ánimo o del sueño

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuencia no conocida: hipoglucemia (ver secciones 4.4 y 4.5)

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: cefalea, mareo, vértigo, parestesia

Muy raras: confusión

Trastornos oculares:

Frecuentes: alteraciones de la visión

Trastornos del oído y del laberinto:

Frecuentes: tinnitus

Trastornos cardiacos

Muy raras: arritmias, angina de pecho, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, posiblemente secundarios a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4)

Trastornos vasculares:

Frecuentes: hipotensión y efectos relacionados con la hipotensión

Muy raras: ictus, posible hipotensión secundaria a excesiva en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4)

Frecuencia no conocida: vasculitides

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: tos, disnea

Poco frecuentes: broncoespasmo

Muy raras: neumonía eosinofílica, rinitis

Trastornos gastrointestinales:

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

Poco frecuentes: sequedad de boca

Muy raras: pancreatitis

Trastornos hepatobiliares:

Muy raras: hepatitis, citolítica o colestásica (ver sección 4.4)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: erupción, prurito

Poco frecuentes: angioedema facial, de las extremidades, labios, membranas mucosas, lengua, glotis y/o laringe, urticaria (ver sección 4.4)

Muy raras: eritema multiforme

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: calambres musculares

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: insuficiencia renal

Muy raras: insuficiencia renal aguda

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Poco frecuentes: impotencia

Trastornos generales:

Frecuentes: astenia

Poco frecuentes: sudoración

Exploraciones complementarias:

Tras la interrupción del tratamiento pueden aparecer aumento de urea en sangre y de creatinina en plasma, hiperkalemia reversible, sobre todo en presencia de insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca grave e hipertensión renal vascular. Se han notificado raramente, aumento de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina plasmática.

Ensayos clínicos:

Durante el periodo de aleatorización del ensayo EUROPA, sólo se recogieron reacciones adversas graves. Pocos pacientes experimentaron reacciones adversas graves: 16 (0,3%) de los 6.122 pacientes tratados con perindopril y 12 (0,2 %) de los 6.107 pacientes tratados con placebo. En pacientes tratados con perindopril se ha observado hipotensión en 6 pacientes, angioedema en 3 pacientes y parada cardiaca repentina en 1 paciente. Un mayor número de pacientes tratados con perindopril 6,0% (n=366) abandonó el tratamiento por la aparición de tos, hipotensión u otra intolerancia, en comparación con el grupo placebo 2,1% (n=129).

4.9 Sobredosis

Se dispone de datos limitados sobre la sobredosis en humanos. Los síntomas asociados con la sobredosis por IECAs pueden incluir: hipotensión, shock circulatorio, alteraciones electrolíticas, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareo, ansiedad y tos.

El tratamiento recomendado en la sobredosis es la perfusión intravenosa de una solución de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico . Si aparece hipotensión, debe colocarse al paciente en posición de shock. Si estuviera disponible, puede también considerarse el tratamiento con una perfusión de angiotensina II y/o de catecolaminas por vía intravenosa. Perindopril puede eliminarse de la circulación general por hemodiálisis (ver en sección 4.4 “Pacientes en hemodiálisis”). En caso de bradicardia resistente al tratamiento está indicada la utilización de un marcapasos. Deben controlarse continuamente las constantes vitales, los electrolitos plasmáticos y las concentraciones de creatinina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: Inhibidores de la ECA, monofármacos.
Código ATC: C09A A04.

Perindopril es un inhibidor de la enzima que convierte la angiotensina I en angiotensina II (Enzima Convertidora de Angiotensina ECA). La enzima convertidora, o quinasa, es una exopeptidasa que permite la conversión de angiotensina I en el vasoconstrictor angiotensina II, asimismo produce también la degradación del vasodilatador bradiquinina en su heptapéptido inactivo.

La inhibición de la ECA trae como consecuencia una reducción de angiotensina II en el plasma, lo que permite mantener la actividad aumentada de la renina en el plasma (por inhibición del mecanismo de retroalimentación negativa de liberación de renina) y la secreción de aldosterona disminuida. Como la ECA inactiva la bradiquinina, la inhibición de la ECA también produce como resultado un aumento de la actividad de la circulación y del sistema local de calicreína-quinina (y por tanto, la activación del sistema de prostaglandinas). Es posible que este mecanismo contribuya al descenso de la presión sanguínea de los IECAs, y es en parte responsable de algunos de sus efectos secundarios (p.ej., tos).

Perindopril actúa a través de su metabolito activo, perindoprilat. Los otros metabolitos no muestran inhibición *in vitro* de la ECA.

Hipertensión

Perindopril es activo en todos los grados de hipertensión: leve, moderada, grave; se observa un descenso de las presiones arteriales sistólicas y diastólicas tanto en posición de decúbito supino como en bipedestación.

Perindopril reduce la resistencia vascular periférica, manteniendo reducida la presión arterial. Como consecuencia se incrementa el flujo periférico sanguíneo, sin efecto sobre la frecuencia cardíaca. Como norma general, el flujo de sangre en el riñón se incrementa, mientras que la tasa de filtración glomerular (GFR) no se modifica.

La actividad antihipertensiva es máxima entre las 4 y 6 horas tras la administración de una dosis única y se mantiene al menos durante 24 horas: los efectos mínimos se corresponden con el 87-100% de los máximos.

El descenso en la presión arterial se produce rápidamente. Si el paciente responde, la normalización se consigue en un mes y continúa sin la aparición de taquifilaxia.

La retirada del tratamiento no produce un efecto rebote.

Perindopril reduce la hipertrofia ventricular izquierda.

Se ha confirmado que perindopril posee propiedades vasodilatadoras en el hombre. 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 combinación de un IECA y de una tiazida también disminuye el riesgo de hipokalemia inducida por el tratamiento diurético.

Insuficiencia cardíaca

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

Los estudios en pacientes con insuficiencia cardíaca han demostrado:

- Descenso de las presiones de llenado de ambos ventrículos
- Disminución de la resistencia vascular periférica total
- Aumento del gasto cardíaco y mejora del índice cardíaco

En estudios comparativos, la administración inicial de 2 mg de perindopril a pacientes con insuficiencia cardíaca leve a moderada no se asoció a ningún descenso significativo de la presión arterial en comparación con placebo.

Pacientes con enfermedad arterial coronaria estable

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

Doce mil doscientos dieciocho pacientes (12.218) con edades superiores a 18 años fueron aleatorizados a 8 mg de perindopril (n=6.110) o a placebo (N=6.108).

La población del ensayo tenía evidencias de enfermedad arterial coronaria sin signos clínicos de insuficiencia cardíaca. En total, el 90% de los pacientes había tenido previamente infarto de miocardio y/o revascularización. La mayoría de los pacientes recibieron la medicación del estudio añadida al tratamiento convencional, que incluía antiagregantes plaquetarios, hipolipemiantes y betabloqueantes. El criterio principal de eficacia fue una variable combinada compuesta por mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y/o paro cardíaco con reanimación satisfactoria. El tratamiento con 8

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras su administración oral, perindopril se absorbe rápidamente y la concentración máxima se alcanza en una hora.

La biodisponibilidad es del 65-70%.

Aproximadamente un 20% de la cantidad total de perindopril absorbida se convierte en perindoprilato, el metabolito activo. Además del perindoprilato activo, perindopril origina cinco metabolitos, todos ellos inactivos. La semivida plasmática de perindopril es de 1 hora. La concentración plasmática máxima de perindoprilato se alcanza en 3-4 horas.

Como la ingesta de alimentos disminuye la conversión a perindoprilato, y por tanto, la biodisponibilidad, perindopril debe administrarse por vía oral en una única toma por la mañana antes del desayuno.

El volumen de distribución es de aproximadamente 0,2 l/Kg para el perindoprilato no ligado. La unión a proteínas plasmáticas es discreta (la unión de perindoprilato a la enzima convertidora de angiotensina es inferior al 30%), pero depende de la concentración.

Perindoprilato se elimina en la orina y la semivida de la fracción no ligada es de aproximadamente 3-5 horas.

La disociación de perindoprilato ligado a la enzima convertidora de angiotensina determina una semivida “eficaz” de eliminación de 25 horas, estableciéndose el estado de equilibrio en 4 días.

No se observa acumulación de perindopril tras la administración repetida.

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

El aclaramiento de perindoprilato durante la diálisis es de 70 ml/min.

La cinética de perindopril se modifica en pacientes con cirrosis; el aclaramiento hepático de la molécula precursora se reduce a la mitad. No obstante, la cantidad de perindoprilato generada no disminuye, y por tanto, no se requiere ajuste de la dosis (ver también las secciones 4.2 y 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de toxicidad oral crónica (ratas y monos), el órgano diana es el riñón, con daño reversible.

No se ha observado mutagenicidad en los estudios *in vitro* o *in vivo*.

Los estudios de toxicidad en la reproducción (ratas, ratones, conejos y monos) no demostraron signos de embriotoxicidad o teratogenicidad. No obstante, los IECAs, como clase, han demostrado inducir reacciones adversas en el desarrollo fetal tardío, originando muerte fetal y malformaciones congénitas

en roedores y conejos: se han observado lesiones renales y un aumento en la mortalidad peri y postnatal.

No se ha observado carcinogenicidad en los estudios a largo plazo en ratas y ratones.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sílice coloidal hidrófoba
Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisteres de aluminio/aluminio: 14, 20, 28, 30, 56, 60, 90 y 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glenmark Generics (Europe) Ltd,
Laxmi House, 2-B Draycott Avenue, Kenton,
Middlesex HA3 0BU
Reino Unido

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

2mg: 70634

4mg: 70637

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

Enero 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2012