

COVERENE® 5 mg
PERINDOPRIL
Comprimidos Recubiertos
Venta bajo receta
Industria Francesa

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Perindopril arginina 5 mg (Equivale a 3,395 mg de perindopril base).

Excipientes: estearato de magnesio, lactosa monohidrato, maltodextrina, sílice coloidal hidrofóbica, carboximetilalmidón sódico, macrogol 6000, Sepifilm NT 3407 verde.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Tratamiento de la hipertensión. Código ATC: C09A A04.

INDICACIONES

Hipertensión arterial. Insuficiencia cardíaca.

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Acción Farmacológica

Grupo fármaco terapéutico: Inhibidores de la enzima de conversión (IEC) no asociados.

Mecanismo de acción:

El perindopril es un inhibidor de la enzima que transforma la angiotensina I en angiotensina II (enzima de conversión de la angiotensina, ECA). La enzima de conversión, 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 la 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, a algunos efectos secundarios (p. ej., tos).

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

Eficacia clínica y seguridad:

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.

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.

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

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

El descenso de la presión arterial se produce rápidamente. Si el paciente responde, la normalización de la presión se obtiene durante el primer mes de tratamiento y se mantiene sin alteración.

La suspensión del tratamiento no produce efecto rebote sobre la presión arterial.

El perindopril reduce la hipertrofia ventricular izquierda.

El perindopril posee efectos vasodilatadores probados en la especie humana. Mejora la elasticidad de las grandes arterias y reduce la relación media / lumen de las pequeñas arterias.

La asociación a un diurético tiazídico produce una sinergia aditiva. La asociación de un IECA y una tiazida reduce también el riesgo de hipopotasemia inducido por el tratamiento diurético.

Insuficiencia cardíaca:

El 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 en pacientes con insuficiencia cardíaca leve o moderada no comportó ningún descenso significativo de la presión arterial, en comparación con el placebo.

Pacientes con enfermedad coronaria estable:

El estudio EUROPA es un ensayo clínico multicéntrico, internacional, randomizado, doble-ciego, controlado con placebo con una duración de 4 años. Doce mil doscientos dieciocho (12.218) pacientes mayores de 18 años fueron randomizados a 8 mg de perindopril tert-butilamina (equivalente a perindopril arginina 10 mg) (n=6.110) o placebo (n=6.108). La población del ensayo tenía antecedentes de enfermedad coronaria sin manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca. En total, el 90% de los pacientes había tenido un infarto de miocardio previo y/o una revascularización coronaria previa. La mayoría de los pacientes recibió la medicación del estudio añadida a la terapia convencional incluyendo antiagregantes plaquetarios, agentes hipolipemiantes y beta-bloqueantes. El objetivo principal de eficacia consistió en una variable combinada de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y/o paro cardíaco con reanimación. El tratamiento con perindopril tert-butilamina 8 mg (equivalente a perindopril arginina 10 mg) una vez al día, produjo una reducción significativa en el objetivo primario 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 el objetivo primario en comparación con el placebo.

Uso pediátrico

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

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

59 pacientes terminaron el periodo de tres meses y 36 pacientes terminaron el periodo de extensión del estudio, o sea que fueron seguidos por lo menos durante 24 meses (duración media del estudio: 44 meses).

La presión arterial sistólica y diastólica permaneció estable entre la inclusión y la última evaluación en los pacientes tratados anteriormente con otros tratamientos antihipertensivos, y disminuyó en los pacientes sin tratamiento previo.

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

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

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

El uso combinado de un inhibidor de la ECA con un antagonista del receptor de la angiotensina II fue examinado en dos grandes ensayos aleatorizados y controlados (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) y VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)).

El estudio ONTARGET fue efectuado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o enfermedad cerebrovascular, o que padecían de diabetes mellitus de tipo 2 con evidencia de lesiones de un órgano blanco. El estudio VA NEPHRON-D fue efectuado en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 y nefropatía diabética.

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

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

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

El estudio ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) fue diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskireno a un tratamiento estándar con un inhibidor de la ECA o un antagonistas del receptor de la angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas enfermedades. El estudio fue terminado de manera prematura debido a un aumento en el riesgo de resultados adversos. Los fallecimientos de origen cardiovascular y los accidentes vasculares cerebrales fueron más frecuentes en el grupo aliskireno que en el grupo placebo y los acontecimientos adversos y reacciones adversas graves como la hiperpotasemia, hipotensión en insuficiencia renal, fueron señalados con más frecuencia en el grupo aliskireno que en el grupo placebo.

FARMACOCINÉTICA

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

El perindopril es un profármaco. El 27% de la dosis administrada de perindopril se encuentra en el compartimiento sanguíneo en forma de metabolito activo, el perindoprilato. Además del perindoprilato activo, perindopril genera 5 metabolitos inactivos. La concentración plasmática máxima de perindoprilato se alcanza entre las 3 y 4 horas.

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

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

El volumen de distribución del perindoprilato libre es de aproximadamente 0,2 l/kg. La unión del perindoprilato a las proteínas plasmáticas es del 20%, principalmente a la enzima de conversión de la angiotensina, y es dependiente de la concentración.

El perindoprilato se excreta en la orina y la vida media terminal de la fracción libre es de aproximadamente 17 horas, alcanzando el estado estacionario en 4 días.

La eliminación de perindoprilato está disminuida en los pacientes de edad avanzada, y en aquellos con insuficiencia renal o cardíaca. Conviene ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal, según el grado de la misma (clearance de creatinina).

El clearance del perindoprilato durante la diálisis corresponde a 70 ml/min.

La cinética de perindopril se ve modificada en caso de cirrosis: el clearance hepático de

la molécula precursora se reduce a la mitad. No obstante, la cantidad de perindoprilato formado no disminuye y, por tanto, no se precisa ningún ajuste posológico.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología según indicación médica.

Posología orientativa: se recomienda una toma diaria, por la mañana, antes del desayuno.

La dosis deberá adecuarse en función a la respuesta terapéutica y su tolerancia.

Hipertensión arterial:

Puede utilizarse en monoterapia o en asociación con otros medicamentos antihipertensivos.

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 brusca caída de la presión arterial con la primera dosis. Se recomienda administrar una dosis inicial de 2,5 mg (equivalente a medio comprimido de 5 mg) bajo estricta supervisión médica.

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

Iniciado el tratamiento puede aparecer hipotensión sintomática, sobre todo si el paciente recibe tratamiento concomitante con diuréticos. Se recomienda administrar con precaución en estos pacientes debido a que pueden presentar una pérdida de sal o de volumen.

De ser posible, el diurético se suspenderá de 2 a 3 días antes de iniciar el tratamiento con Perindopril Arginina 5 mg.

Ante la imposibilidad de suspender el diurético, el tratamiento se iniciará con una dosis de 2,5 mg con vigilancia de la función renal y el potasio sérico. La posología se ajustará de acuerdo a la respuesta de la presión arterial; de ser necesario se reanudará el tratamiento diurético.

En los pacientes de edad avanzada, iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 2.5 mg, que puede aumentarse progresivamente hasta 5 mg al cabo de un mes y hasta 10 mg, dependiendo de la función renal.

Insuficiencia cardíaca:

Se recomienda iniciar el tratamiento con Perindopril asociado a un diurético no ahorrador de potasio, a la digoxina, a un betabloqueante, o a una combinación de todos ellos, bajo estricta vigilancia médica. Se recomienda iniciar la administración con una dosis de 2,5 mg por la mañana, que se puede aumentar, a 5 mg/ día, al cabo de 2 semanas como mínimo, El ajuste posológico se basará en la respuesta clínica de cada paciente.

El tratamiento se iniciará con una vigilancia estricta en los pacientes con insuficiencia cardíaca grave y en los de alto riesgo (pacientes con insuficiencia renal y tendencia a los trastornos electrolíticos, o en tratamiento simultáneo con diuréticos y/o con vasodilatadores).

Antes de iniciar el tratamiento deben corregirse, en lo posible, las alteraciones en los pacientes con alto riesgo de hipotensión sintomática, es decir, aquellos con depleción hidrosódica, con o sin hiponatremia; con hipovolemia, o tratados simultáneamente con altas dosis de diuréticos. Deben vigilarse la presión arterial, la función renal y el potasio sérico, antes y durante el tratamiento.

Enfermedad coronaria estable:

Iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 5 mg durante dos semanas, se incrementará a 10 mg/día, dependiendo de la función renal y de la tolerancia a la dosis de 5 mg. Los pacientes de edad avanzada deben iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 2,5 mg durante una semana, se incrementará a 5 mg diarios durante la semana siguiente y dependiendo de la función renal, puede incrementarse la dosis a 10 mg/día (ver Tabla 1). Sólo puede incrementarse la dosis si la más baja ha sido bien tolerada.

Ajuste posológico

1- En la insuficiencia renal: la posología se basará en el clearance de creatinina, según la siguiente tabla:

Tabla 1: Ajuste posológico en la insuficiencia renal

Clearance de creatinina (ml/min)	Dosis recomendada
$Cl_{CR} \geq 60$	5 mg al día
$30 < Cl_{CR} < 60$	2,5 mg al día
$15 < Cl_{CR} < 30$	2,5 mg en días alternados
Pacientes hemodializados*	
$Cl_{CR} < 15$	2,5 mg en los días de diálisis

* El clearance de perindoprilato durante la diálisis es de 70 ml/min. Los pacientes hemodializados deben ingerir la dosis después de la diálisis.

2- En la insuficiencia hepática no se requiere ajuste posológico (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

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

Los datos actualmente disponibles son descritos en PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología. Por eso, no se recomienda su uso en niños y adolescentes.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al perindopril, a cualquiera de los excipientes o a cualquier otro IECA.

Antecedentes de angioedema, asociados con el tratamiento previo con IECA.

Angioedema hereditario o idiopático. Segundo y tercer trimestres del embarazo. Uso concomitante de Coverene con productos que contienen aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal ($TFG < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES 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 minuciosa evaluación 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. Se ha observado hipotensión sintomática entre los pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal asociada. Esta complicación se observa sobre todo entre los pacientes con los grados más avanzados de insuficiencia cardíaca, quienes reciben dosis altas de diuréticos de asa, la hiponatremia o la insuficiencia renal funcional. El inicio del tratamiento y el ajuste posológico se deben efectuar bajo riguroso seguimiento médico en pacientes con alto riesgo de hipotensión sintomática (ver INTERACCIONES / REACCIONES ADVERSAS).

Estas mismas consideraciones rigen para los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, para quienes el descenso excesivo de la presión arterial podría ocasionar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

En caso de hipotensión, colocar al paciente en decúbito supino y si corresponde

administrar una solución de cloruro de sodio 9 mg/ml por vía intravenosa. Si la hipotensión es pasajera, puede continuar el tratamiento una vez que la presión arterial se haya estabilizado, tras el aumento de la volemia. Perindopril Arginina 5 mg puede inducir un descenso adicional de la presión arterial en algunos pacientes con insuficiencia cardíaca que tienen una presión arterial normal o baja. Este efecto previsible generalmente no requiere la suspensión del tratamiento. Si la hipotensión se vuelve sintomática, puede ser necesario reducir la dosis o suspender la medicación.

Estenosis aórtica y mitral / miocardiopatía hipertrófica: Como otros IECA, 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 (clearance de creatinina < 60 ml/min) hay que ajustar la dosis inicial de perindopril según el clearance de creatinina del paciente (ver Tabla 1) y luego, en función de la respuesta del paciente al tratamiento. La vigilancia periódica del potasio y de la creatinina forma parte de la práctica médica habitual en estos pacientes.

Una hipotensión secundaria al comienzo del tratamiento con IECA de los pacientes con insuficiencia cardíaca puede provocar trastornos de la función renal. Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda, generalmente reversible.

En algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria renal de un riñón único tratados con IECA, y sobre todo en pacientes con insuficiencia renal, se han observado elevaciones de la urea y creatinina en sangre, que en general revierten al suspender el tratamiento. Si hay hipertensión renovascular, el riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal aumenta.

El tratamiento de estos pacientes debe iniciarse bajo estricta vigilancia médica; se administrarán dosis bajas y se ajustará con precaución la posología. Como el tratamiento con diuréticos es un factor de riesgo adicional, conviene suspenderlo y hacer un seguimiento de la función renal durante las primeras semanas del tratamiento.

Algunos pacientes hipertensos sin antecedentes de enfermedad renal vascular han mostrado elevaciones de la urea en sangre y de la creatinina sérica, generalmente leves y pasajeras, sobre todo después de administrar 5 mg de Perindopril Arginina junto con un diurético. Este hecho afecta en particular a los pacientes con insuficiencia renal preexistente. A veces, será necesario reducir la dosis, suspender el diurético, el Perindopril Arginina, o ambos.

Pacientes hemodializados: Se han descrito reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alta permeabilidad y tratados al mismo tiempo con un IECA. En estos pacientes se debe utilizar otro tipo de membrana de diálisis o un agente antihipertensivo de clase diferente.

Trasplante de riñón: No se dispone de datos de su administración en pacientes con un trasplante renal reciente.

Hipersensibilidad y angioedema: Se han notificado raros casos de angioedema de cara, extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con IECA, incluido el Perindopril Arginina 5 mg. El angioedema puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento. En este caso, hay que suspender de inmediato la medicación y vigilar al paciente hasta la remisión completa de los síntomas. El edema limitado a la cara y los labios, suele remitir sin tratamiento, aunque se pueden utilizar antihistamínicos para aliviar los síntomas.

El angioedema asociado a un edema de laringe puede resultar mortal. Cuando se ve afectada la lengua, la glotis o la laringe, y existe riesgo de obstrucción respiratoria, se aplicará en forma urgente un tratamiento que puede consistir en la administración de adrenalina y/o el mantenimiento de la permeabilidad de la vía respiratoria. El paciente debe permanecer bajo riguroso monitoreo médico hasta que los síntomas hayan remitido completamente. Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con la administración de IECA presentan un mayor riesgo de angioedema con los IECA.

Rara vez se ha señalado angioedema intestinal 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; los niveles C-1 esterasa eran normales. El diagnóstico se realiza mediante escaneo abdominal, ecografía o cirugía, y los síntomas desaparecen al discontinuar el tratamiento con el IECA. El angioedema intestinal debe formar parte del diagnóstico diferencial en caso de dolor abdominal en un paciente con IECA.

Reacciones anafilactoides durante una aféresis de las lipoproteínas de baja densidad (LDL): Excepcionalmente, pacientes tratados con IECA han presentado reacciones anafilactoides que pusieron en peligro su vida durante una aféresis de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) con adsorción sobre el sulfato de dextrano. Estas reacciones pueden evitarse suspendiendo de forma temporal el tratamiento con IECA antes de cada aféresis.

Reacciones anafilactoides durante la desensibilización: Algunos pacientes que reciben IECA durante un tratamiento desensibilizante (p. ej., con veneno de himenópteros) pueden sufrir reacciones anafilactoides. Estas reacciones pueden evitarse suspendiendo de forma temporal los IECA durante la desensibilización, pero reaparecen si se procede a una reexposición accidental.

Insuficiencia hepática: En raras ocasiones, los IECA han sido asociados con un síndrome que comienza por una ictericia colestásica, y puede progresar hacia la hepatitis necrosante fulminante y (a veces) la muerte. Se ignora el mecanismo de este síndrome. Los pacientes que reciben IECA y presentan ictericia o elevaciones marcadas de las enzimas hepáticas deben suspender el tratamiento con el IECA y ser sometidos a estricta vigilancia médica.

Neutropenia / agranulocitosis / trombocitopenia / anemia: Se han descrito casos de neutropenia o agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en algunos pacientes tratados con IECA. La neutropenia rara vez afecta a los pacientes con función renal normal y sin otro factor de riesgo. Debe utilizarse el perindopril con precaución si el paciente presenta enfermedades del colágeno vascular, recibe tratamiento con inmunosupresores, alopurinol o procainamida, o reúne una combinación de estos factores de riesgo, sobre todo si sufre insuficiencia renal preexistente. Algunos de estos pacientes han presentado infecciones graves que, en algunos casos, no respondieron al tratamiento antibiótico intensivo. Cuando se administre perindopril a estos pacientes, se recomienda vigilar periódicamente el recuento leucocitario y advertirles de notificar cualquier signo de infección (como dolor de garganta o fiebre).

Raza: Los IECA causan más angioedemas en los pacientes de raza negra. Como sucede con otros IECA, el perindopril podría reducir menos la presión arterial en las personas de raza negra, posiblemente por la mayor prevalencia de niveles bajos de renina en este tipo de población.

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

Cirugía / anestesia: En los pacientes que deben ser sometidos a éstas, con preparados que inducen hipotensión, Perindopril Arginina 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 ocurre hipotensión y se atribuye a este mecanismo, se puede corregir expandiendo la volemia.

Hiperpotasemia: Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con IECA, incluido el perindopril. Los pacientes con riesgo de hiperpotasemia son aquellos con insuficiencia renal, deterioro de la función renal, edad superior a 70 años, diabetes, acontecimientos intercurrentes como deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica, tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio (por ej.: espironolactona, eplerenona, triamtireno, amilorida), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio, así como los pacientes tratados con otros medicamentos asociados a un aumento del potasio sérico (por ej.: heparina). La administración 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. Cuando se considere necesario el uso concomitante de los agentes mencionados más arriba, se administrarán con prudencia y bajo vigilancia sistemática del potasio sérico.

Pacientes diabéticos: Durante el primer mes de tratamiento con IECA se debe vigilar estrictamente el control glucémico de los pacientes tratados con antidiabéticos orales o insulina.

Litio: No se recomienda, por lo general, la asociación de litio y perindopril.

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal de potasio: En general, no se aconseja combinar perindopril con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contengan potasio.

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

Existen pruebas que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de la angiotensina II o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y de disminución de la función renal (incluso insuficiencia renal aguda). Por tanto, no se recomienda el bloqueo doble del SRAA mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de la angiotensina II o aliskireno (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN y Propiedades farmacodinámicas),

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

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

Excipientes: Debido a la presencia de lactosa, este medicamento está contraindicado en pacientes con galactosemia congénita, síndrome de mala absorción de glucosa y de galactosa o déficit de lactasa.

EMBARAZO

Se desaconseja la administración de IECA durante el primer trimestre de embarazo. La administración de IECA está contraindicada en el 2° y 3° trimestre del embarazo.

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, de ser necesario, iniciar un tratamiento alternativo.

La exposición prolongada a los IECA durante el segundo y el tercer trimestre induce una fetotoxicidad (alteración de la función renal, oligohidramnios y retraso en la osificación de la bóveda craneal) y una toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión e hiperpotasemia). Si ocurre una exposición al perindopril durante el segundo trimestre del embarazo, se aconseja la verificación ecográfica de la función renal y de la bóveda craneal. Deberá vigilarse la presión arterial de los recién nacidos de madre tratada con IECA.

LACTANCIA

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

FERTILIDAD

No hubo ningún efecto sobre la función reproductora o fertilidad.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:

Coverene no afecta directamente a la vigilia, aunque pueden darse episodios de vértigos o cansancio relacionados con una bajada de la presión arterial. Por consiguiente, la aptitud para conducir vehículos o utilizar máquinas puede verse disminuida.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

Medicamentos inductores de hiperpotasemia:

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

Uso concomitante contraindicado:

Aliskiren: En pacientes diabéticos o con insuficiencia renal, riesgo de hiperpotasemia, empeoramiento de la función renal y aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Uso concomitante no recomendado:

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

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

Se ha descrito en la bibliografía que en pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida, insuficiencia cardíaca, o con diabetes con lesión de órganos diana, la terapia concomitante con inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina está asociada a una mayor frecuencia de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y empeoramiento de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un único agente del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El doble bloqueo (por ej. al combinar un inhibidor de la ECA con un antagonista del receptor de angiotensina II) debe limitarse a casos definidos individualmente con monitorización estrecha de la función renal, niveles de potasio y tensión arterial.

Estramustina:

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

Diuréticos ahorradores de potasio (por ej., triamtireno, amilorida), (sales de potasio):

Hiperpotasemia (potencialmente letal), particularmente en combinación con insuficiencia renal (efectos hiperpotasémicos aditivos).

Se desaconseja la combinación de perindopril con los medicamentos citados (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO). No obstante, si estuviera indicado el uso concomitante, se administrarán con prudencia y bajo vigilancia periódica del potasio sérico. Para el uso de espironolactona en insuficiencia cardíaca, ver debajo.

Litio: Se han notificado incrementos reversibles en las concentraciones séricas del litio y, por tanto, en su toxicidad durante la administración conjunta de litio e IECA. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar el riesgo de toxicidad del litio y acentuarlo, ya aumentado por la administración de IECA. Se desaconseja el uso conjunto de perindopril y litio, pero si hubiera necesidad de administrar esta asociación, se vigilarán rigurosamente los valores séricos del litio.

Uso concomitante que requiere precaución especial:

Agentes antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales):

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

Baclofeno:

Efecto antihipertensivo aumentado. Monitorizar la tensión arterial y ajustar la dosis antihipertensiva si fuese necesario.

Diuréticos no ahorradores de potasio:

Los pacientes que están tomando diuréticos, y especialmente aquellos que presentan hipovolemia y/o hiponatremia, pueden experimentar una reducción excesiva de la tensión arterial después del inicio del tratamiento con inhibidores de la ECA. La posibilidad de efectos hipotensores puede reducirse suspendiendo el diurético, aumentando la volemia o el aporte de sales antes de iniciar el tratamiento con dosis bajas y progresivas de perindopril.

En **hipertensión arterial**, cuando un tratamiento previo con diuréticos puede haber ocasionado hipovolemia/ hiponatremia, o se debe interrumpir el diurético antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor de la ECA, en cuyo caso, se podrá posteriormente readministrar un diurético no ahorrador de potasio; o bien se debe iniciar el tratamiento con el inhibidor de la ECA con una dosis baja e ir aumentándola progresivamente.

En **insuficiencia cardíaca congestiva tratada con diuréticos**, el inhibidor de la ECA debe iniciarse a una dosis muy baja, y si es posible, después de reducir la dosis del diurético no ahorrador de potasio asociado.

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

Diuréticos ahorradores de potasio (eplerenona, espironolactona):

Con eplerenona o espironolactona a dosis entre 12,5 mg a 50 mg por día y con dosis bajas de inhibidores de la ECA: En el tratamiento de insuficiencia cardíaca de clase II o IV (NYHA) con una fracción de eyección < 40%, y previamente tratada con inhibidores de la ECA y diuréticos del asa, riesgo de hiperpotasemia, potencialmente letal, especialmente en caso de incumplimiento de las recomendaciones de prescripción en esta asociación.

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

Se recomienda una estrecha supervisión de la potasemia y la creatinemia en el primer mes de tratamiento una vez a la semana al principio, y después mensualmente.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluido el ácido acetilsalicílico en dosis ≥ 3 g/día: 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 verse reducido el efecto antihipertensivo.

La toma concomitante de IECA y AINE puede aumentar el riesgo de deterioro 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 pacientes ancianos. Los pacientes deben estar correctamente hidratados y deberán hacerse mediciones para controlar la función renal, al inicio del tratamiento, y luego periódicamente.

Uso concomitante que requiere algún tipo de precaución:

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

Gliptinas (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina vildagliptina):

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

Antidepresivos tricíclicos / antipsicóticos / anestésicos: El uso concomitante de determinados anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con los IECA puede acentuar el descenso de la presión arterial.

Simpaticomiméticos: Pueden disminuir los efectos antihipertensivos de los IECA.

Ácido acetilsalicílico, trombolíticos, betabloqueantes y nitratos: El perindopril se puede usar en asociación con el ácido acetilsalicílico (utilizado como trombolítico), los trombolíticos, los betabloqueantes y/o los derivados de nitrato.

Oro: Fueron muy raros los casos de reacciones nitroides (síntomas como el eritema facial, las náuseas, los vómitos o la hipotensión) en pacientes que recibían simultáneamente inyecciones de oro (aurotiomalato de sodio) y un IECA (perindopril).

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, rash, calambres musculares y astenia.

b. Listado tabulado de reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos y/o en el uso post-comercialización con perindopril se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema	Eosinofilia	Poco frecuente*
	Agranulocitosis o pancitopenia	Muy rara

linfático	Disminución de la hemoglobina y disminución del hematocrito	Muy rara
	Leucopenia/neutropenia	Muy rara
	Anemia hemolítica en pacientes con carencia congénita de G-6PDH	Muy rara
	Trombocitopenia	Muy rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia	Poco frecuente*
	Hiperpotasemia, que revierte con la suspensión del tratamiento	Poco frecuente*
	Hiponatremia	Poco frecuente*
Trastornos psiquiátricos	Alteraciones del estado de ánimo	Poco frecuente
	Alteraciones del sueño	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Frecuente
	Cefalea	Frecuente
	Parestesia	Frecuente
	Vértigo	Frecuente
	Somnolencia	Poco frecuente*
	Síncope	Poco frecuente*
	Confusión	Muy rara
Trastornos oculares	Alteraciones visuales	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos	Frecuente
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Poco frecuente*
	Taquicardia	Poco frecuente*
	Angina de pecho	Muy rara
	Arritmia	Muy rara
	Infarto de miocardio, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en los pacientes de alto riesgo.	Muy rara
Trastornos vasculares	Hipotensión (y efectos relacionados con la hipotensión)	Frecuente
	Vasculitis	Poco frecuente*
	Ictus, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo	Muy rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Frecuente
	Disnea	Frecuente
	Broncoespasmo	Poco frecuente
	Neumonía eosinofílica	Muy rara
	Rinitis	Muy rara
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Frecuente
	Estreñimiento	Frecuente
	Diarrea	Frecuente
	Disgeusia	Frecuente
	Dispepsia	Frecuente
	Náuseas	Frecuente
	Vómitos	Frecuente
	Sequedad de boca	Poco frecuente
	Pancreatitis	Muy rara
Trastornos hepato biliares	Hepatitis citolítica o colestásica	Muy rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Frecuente
	Erupción	Frecuente
	Urticaria	Poco frecuente
	Angioedema de la cara, extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y/o	Poco frecuente

	laringe.	
	Reacciones de fotosensibilidad	Poco frecuente*
	Penfigoide	Poco frecuente*
	Hiperhidrosis	Poco frecuente
	Eritema multiforme	Muy rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares	Frecuente
	Artralgia	Poco frecuente*
	Mialgia	Poco frecuente*
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal	Poco frecuente
	Insuficiencia renal aguda	Muy rara
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Frecuente
	Dolor torácico	Poco frecuente*
	Malestar general	Poco frecuente*
	Edema periférico	Poco frecuente*
	Pirexia	Poco frecuente*
Exploraciones complementarias	Urea elevada en sangre	Poco frecuente*
	Creatinina elevada en sangre	Poco frecuente*
	Bilirrubina elevada en sangre	Rara
	Enzimas hepáticas aumentadas	Rara
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Caída	Poco frecuente*

**Frecuencia obtenida en ensayos clínicos de acontecimientos adversos detectados por notificación espontánea.*

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de declaración nacional.

Ensayos clínicos:

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

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Durante los estudios sobre la toxicidad crónica por vía oral (ratas y monos), el órgano atacado fue el riñón que mostró una lesión reversible. No se han descrito efectos mutagénicos durante los estudios in vitro o in vivo.

En los estudios sobre la toxicidad para la función reproductora (ratas, ratones, conejos y monos) no se advirtió ningún signo de toxicidad embrionaria ni de teratogenia. Sin embargo, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina inducen, como grupo, efectos adversos para el desarrollo fetal tardío que determinan la muerte fetal y malformaciones congénitas entre los roedores y conejos: se han observado lesiones

renales y una mayor mortalidad peri y posnatal. Durante los estudios de larga duración con ratas y ratones no se observaron efectos cancerígenos.

SOBREDOSIS

En caso de sobredosis accidental o voluntaria consultar a su médico o al centro de asistencia toxicológica: Hospital Posadas, tel. 0800-333-01601 (011) 4658-7777; Hospital Gutiérrez, tel. 0800-444-8694/ (011) 4962-6666/2247; Hospital P. Elizalde, tel. (011) 4300- 2115 / (011) 4362-6063 urgentemente e informar el estado del paciente.

Se dispone de pocos datos sobre la sobredosis en humanos. Los síntomas asociados con una sobredosis consisten en hipotensión, shock circulatorio, alteraciones electrolíticas, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitations, bradicardia, vértigo, ansiedad y tos.

El tratamiento recomendado en caso de sobredosis consiste en la infusión intravenosa de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%). Si ocurre hipotensión, se colocará al paciente en decúbito. De ser posible, también se puede infundir angiotensina II y/o catecolaminas por vía intravenosa. El perindopril puede eliminarse de la circulación general mediante hemodiálisis. La bradicardia rebelde al tratamiento exige la colocación de un marcapasos. Hay que vigilar en todo momento las constantes vitales y las concentraciones séricas de electrolitos y creatinina.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD:

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C. No debe utilizarse después de la fecha de su vencimiento indicada en el envase.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 42399

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie - Francia

Representante e importador: SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. del Libertador 5926, 8vo piso (C1428ARP) Capital Federal

Directora Técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica

Versión: Noviembre del 2015