



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO (DCI)

PERINDOPRIL ARGININA

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la ECA.

Código ATC: C09AA04

3.1. Farmacodinamia

Mecanismo de acción

El perindopril es un inhibidor de la enzima que transforma la angiotensina I en angiotensina II (enzima convertidora o de la angiotensina, ECA). La enzima convertidora, o cinasa, es una exopeptidasa que transforma la angiotensina I en la sustancia vasoconstrictora angiotensina II y descompone, asimismo, la sustancia vasodilatadora bradicinina en su heptapéptido inactivo. La inhibición de la ECA determina un descenso de la angiotensina II plasmática que aumenta la actividad plasmática de la renina (por inhibición del circuito de retroalimentación negativa de liberación de renina) y disminuye la secreción de aldosterona. La ECA inactiva la bradicinina, lo que conlleva a aumentar 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 como la tos.

El perindopril actúa a través de su metabolito activo, el perindoprilato. Los otros dos metabolitos no muestran 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.

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

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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

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

La retirada del tratamiento no induce ningún efecto de rebote.

El perindopril reduce la hipertrofia ventricular izquierda, también 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 sobre pacientes con insuficiencia cardíaca han revelado lo siguiente:

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

3.2. Farmacocinética

Absorción

Después de la administración oral, la absorción de perindopril es rápida y su concentración máxima se alcanza antes de 1 hora. La vida media plasmática de perindopril es de 1 hora.

Perindopril es un profármaco. El 27% de la dosis de perindopril administrada, alcanza la circulación sanguínea como el metabolito activo perindoprilato. Además del perindoprilato activo, perindopril genera 5 metabolitos, todos inactivos. La concentración plasmática máxima de perindoprilato se alcanza al cabo de 3 - 4 horas. Dado que la ingestión de alimentos disminuye la conversión a perindoprilato, y por tanto la biodisponibilidad, perindopril arginina debe administrarse por vía oral en una dosis diaria única, por la mañana, antes del desayuno.

Se ha demostrado una relación lineal entre las dosis de perindopril y su exposición plasmática.

Distribución

El volumen de distribución del perindoprilato no ligado es de aproximadamente 0,2 l/kg. La unión del perindoprilato a las proteínas plasmáticas es del 20%,





fundamentalmente a la enzima conversora de angiotensina, pero es dependiente de la concentración.

Eliminación

Perindoprilato se excreta en la orina y la vida media eficaz de la fracción no ligada es de aproximadamente 17 horas, alcanzando el estado estacionario antes de 4 días.

Población especial

La eliminación de perindoprilato está disminuida en los ancianos y también en pacientes con insuficiencia renal o cardíaca. Conviene ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal, según el grado de alteración (aclaramiento de creatinina).

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

La cinética de perindopril se ve modificada en caso de cirrosis: la depuración hepática 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 de dosis.

3.3. Información pre-clínica sobre seguridad

Durante los estudios sobre la toxicidad crónica por vía oral en 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 función reproductora en ratas, ratones, conejos y monos, no se señaló 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. No se afectó la fertilidad en ratas macho ni hembra.

Durante los estudios de toxicidad crónica con ratas y ratones, no se observaron efectos cancerígenos.

4. INDICACIONES

1. Tratamiento de la Hipertensión Arterial.
2. Reducción del Riesgo de Eventos Cardiovasculares en pacientes portadores de Enfermedad Arterial Coronaria Estable con Antecedentes de Infarto de Miocardio y/o Revascularización

5. POSOLOGÍA

5.1. Dosis

Adulto: de 5 a 10 mg/día.





5.2. Dosis máxima:

Adultos: 10mg/día.

5.3. Población especial

Pacientes con insuficiencia renal:

La posología de los pacientes con insuficiencia renal se basará en el aclaramiento de creatinina.

Pacientes con insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática no requieren ningún ajuste posológico

Ancianos

En estos pacientes se debe iniciar el tratamiento con 2,5 mg una vez al día, antes de incrementar la dosis hasta 5 y 10 mg una vez al día, se debe realizar control de la función renal. La dosis se incrementará sólo si la dosis previa más baja se tolera bien.

Población pediátrica

Se desconocen la eficacia y seguridad de uso en niños y adolescentes (menores de 18 años), y no se recomienda su uso en niños y adolescentes

5.4. Modo de empleo o forma de administración

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

La dosis se ajustará según las características individuales de cada paciente y la respuesta clínica.

Hipertensión:

Perindopril se puede utilizar en monoterapia o combinado con otros antihipertensivos.

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

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

Tras iniciar el tratamiento con Perindopril 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 sodio. En estos casos, es recomendable, suspender el diurético entre 2 a 3 días antes de iniciar el tratamiento con Perindopril.

Si no se puede retirar el diurético, el tratamiento con Perindopril se iniciará con una dosis de 2,5 mg, vigilando la función renal y el potasio sérico. La posología posterior de Perindopril se ajustará de acuerdo con la respuesta obtenida sobre la presión arterial. En caso necesario, se reanudará el tratamiento diurético.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Enfermedad coronaria estable:

El tratamiento con Perindopril 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. La dosis se incrementará sólo si la dosis previa más baja se tolera bien.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Poco frecuentes: Eosinofilia

Muy raras: Agranulocitosis o pancitopenia, disminución de hemoglobina y hematocrito, leucopenia/neutropenia, anemia hemolítica en pacientes con carencia congénita de la Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6DPH), trombocitopenia.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, disgeusia, dispepsia, náusea, vómitos.

Poco frecuentes: Sequedad de la boca.

Muy raras: Pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Muy raras: Hepatitis citolítica o colestásica

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Hipoglicemia, Hiperpotasemia que revierte al suspender el tratamiento, hiponatremia.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Insuficiencia renal.

Muy raras: Insuficiencia renal aguda





Trastornos cardiovasculares

Frecuentes: Hipotensión y efectos

relacionados a ella,

Poco frecuentes: Palpitaciones, taquicardia, vasculitis.

Muy raras: Angina de pecho, arritmias, infarto del miocardio e ictus, posiblemente secundarios a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Mareo, cefalea, parestesia, vértigo.

Poco frecuentes: Somnolencia, síncope, alteraciones del estado de ánimo, alteraciones del sueño.

Muy raras: Confusión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Tos, disnea.

Poco frecuentes: Broncoespasmo.

Muy raras: Neumonía eosinofílica, rinitis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Calambres musculares.

Poco frecuentes: Artralgia, mialgia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Prurito, erupción.

Poco frecuentes: Urticaria, angioedema de cara, extremidades, labios, mucosa, lengua, glotis y/o laringe. Reacciones de fotosensibilidad, penfigoide, hiperhidrosis

Muy raras: Eritema multiforme.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: Calambres musculares.

Poco frecuentes: Artralgia y mialgia.

Trastornos oculares

Frecuentes: Alteraciones visuales

Trastornos auditivos

Frecuentes: Acúfenos

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: Disfunción eréctil.





Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Astenia.

Poco frecuentes: Dolor torácico, malestar general, edema periférico, pirexia.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Poco frecuentes: Caídas.

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: Urea y creatinina elevadas.

Raras: Enzimas hepáticas y bilirrubina elevadas.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

La combinación de los fármacos siguientes, aumenta el riesgo de Hiperpotasemia: Aliskiren, sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina-II, AINEs, heparinas, agentes inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim, por lo cual no se recomienda el uso concomitante con perindopril.

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. La combinación de 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.

El uso combinado de Estramustina con Perindopril aumenta el riesgo de aumento de reacciones adversas tales como edema angioneurótico (angioedema).

El uso combinado de Perindopril con diuréticos ahorradores de potasio como el triamtereno, amilorida, aumenta el riesgo de hiperpotasemia (potencialmente letal), particularmente en combinación con insuficiencia renal (efectos hiperpotasémicos aditivos).





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

No se recomienda la combinación de perindopril con los medicamentos citados. No obstante, si estuviera indicado el uso concomitante, se administrarán con prudencia y bajo vigilancia periódica del potasio sérico.

Con la administración conjunta de litio más IECA, se han notificado incrementos reversibles en las concentraciones séricas del litio así como intoxicación durante su uso. No es recomendable esta combinación, pero si es necesaria la administración de esta asociación, se vigilarán cuidadosamente los valores séricos del litio.

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.

La administración concomitante de inhibidores de la ECA y Baclofeno favorece el efecto antihipertensivo aumentado, en este caso se debe monitorizar la tensión arterial y ajustar la dosis del antihipertensivo si fuese necesario.

La administración de inhibidores de la ECA de forma simultánea con antiinflamatorios no esteroideos (p.ej. ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatoria, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos), puede reducir el efecto antihipertensivo. El uso concomitante de inhibidores de la ECA con AINEs puede producir un mayor riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo un posible fallo renal, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con una función renal deficiente preexistente. La asociación debe ser administrada con precaución, especialmente en ancianos. Los pacientes deben ser hidratados adecuadamente y debe considerarse un seguimiento de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y después de forma periódica.

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

El uso concomitante de perindopril y Gliptinas (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina vildagliptina), produce aumento del riesgo de angioedema, debido al descenso de la actividad de la dipeptidil peptidasa IV (DDP-IV) por la gliptina.





Antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y anestésicos:

El uso concomitante de ciertos anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con los IECA puede reducir severamente la presión arterial.

Los simpaticomiméticos pueden disminuir los efectos antihipertensivos de los IECA.

El tratamiento concomitante con oro inyectable (aurotiomalato de sodio) y con inhibidores de la ECA incluyendo perindopril, puede producir reacciones nitritoides (los síntomas incluyen enrojecimiento facial, náuseas, vómitos e hipotensión).

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

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

Los IECA pueden inducir una caída de la presión arterial. Los pacientes con hipertensión no complicada rara vez sufren hipotensión sintomática; esta afecta principalmente a los pacientes con disminución de la volemia debida al tratamiento diurético, la restricción de sal en la dieta, la diálisis, la diarrea o los vómitos o una hipertensión grave dependiente de la renina.

Se ha observado hipotensión sintomática entre los pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática, con insuficiencia renal asociada y sin ella. Esta complicación se da sobre todo entre los pacientes con los grados más intensos de insuficiencia cardiaca, que se reflejan en la administración de dosis altas de los diuréticos de asa, la hiponatremia o la insuficiencia renal funcional. El inicio del tratamiento y el ajuste posológico se deben vigilar cuidadosamente cuando el paciente corre más riesgo de hipotensión sintomática. 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.

La respuesta hipotensora pasajera no contraindica la administración de nuevas dosis. Perindopril puede inducir un descenso adicional de la presión arterial de algunos pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva que tienen una presión arterial normal o reducida. Este es un efecto previsible y no suele motivar la retirada del tratamiento. Si la hipotensión se torna sintomática, puede ser necesario reducir la dosis o suspender el Perindopril.





Como ocurre con otros IECA, Perindopril debe administrarse con precaución en pacientes con estenosis mitral y obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo como en estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica.

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 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.

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

Así mismo, se han comunicado elevaciones de la urea en sangre y de la creatinina en el suero que revierten al retirar el tratamiento entre algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis unilateral de la arteria renal, tratados con IECA. Si hay hipertensión renovascular, el riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal aumenta. El tratamiento de estos pacientes debe iniciarse con una estrecha vigilancia médica; se administrarán dosis bajas y se ajustará cuidadosamente la posología. Como el tratamiento con diuréticos puede agravar las circunstancias anteriores, conviene retirarlo y vigilar la función renal durante las primeras semanas del tratamiento con Perindopril.

Los pacientes en tratamiento con 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.

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

Se han descrito reacciones anafilactoides entre pacientes dializados con membranas de alto flujo y tratados al mismo tiempo con un IECA. En estos casos





hay que sopesar el uso de una membrana de diálisis diferente o de un agente antihipertensivo perteneciente a un grupo terapéutico diferente.

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

Se han notificado casos raros de angioedema de la cara, extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y laringe entre pacientes tratados con IECA, incluido Perindopril. El angioedema puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento. En estas circunstancias, hay que retirar 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 a los labios, el problema suele remitir sin tratamiento, aunque los antihistamínicos alivian los síntomas.

El angioedema asociado con edema de laringe puede resultar mortal. Cuando se afectan la lengua, la glotis o la laringe, y cabe el riesgo de obstrucción respiratoria, se aplicará enseguida un tratamiento urgente adecuado al caso y el paciente precisa una 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 IECA presentan un mayor riesgo de angioedema con los IECA.

Se ha notificado raramente angioedema intestinal en pacientes tratados con IECA. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos no hubo angioedema facial previo y los niveles de esterasa C-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó mediante diversos procedimientos incluyendo TAC abdominal, ultrasonidos o cirugía y los síntomas revirtieron tras interrumpir el tratamiento con el IECA. El angioedema intestinal deberá incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes tratados con IECA que presenten dolor abdominal.

Excepcionalmente, pacientes tratados con IECA han presentado reacciones anafilactoides gravísimas durante la aféresis de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) con el sulfato de dextrano. Estas reacciones se evitan suspendiendo de forma temporal el tratamiento con IECA antes de cada aféresis.

En raras ocasiones, los IECA se han asociado con un síndrome de ictericia colestásica, que progresa hacia la necrosis hepática fulminante y en ocasiones la muerte. Se ignora el mecanismo de este síndrome. Los pacientes que reciben IECA y presentan ictericia o elevaciones llamativas de las enzimas hepáticas deben suspender el IECA y ser sometidos a la vigilancia médica pertinente.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Entre los pacientes tratados con IECA se han descrito casos de neutropenia o agranulocitosis, trombocitopenia y anemia. La neutropenia rara vez afecta a los pacientes con función renal normal y sin ninguna complicación. El perindopril se debe utilizar con sumo cuidado si el paciente presenta una enfermedad del colágeno vascular, recibe tratamiento con inmunosupresores, alopurinol o procainamida, o reúne una combinación de estos factores, sobre todo si sufre insuficiencia renal. Algunos de estos pacientes han presentado infecciones graves que, en casos aislados, no respondieron al tratamiento antibiótico intensivo. Cuando se administre perindopril a estos pacientes se recomienda vigilar periódicamente el recuento leucocítico y advertirles para que notifiquen cualquier signo de infección como dolor de garganta, fiebre.

Los IECA causan angioedema más frecuentemente y reducir menos efectivamente la presión arterial entre los pacientes de raza negra que de otras razas, posiblemente por la mayor prevalencia de los niveles bajos de renina entre esta población hipertensa.

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.

Entre los pacientes sometidos a cirugía mayor o a anestesia con preparados que inducen hipotensión, perindopril 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.

Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido perindopril. Los factores de riesgo para desarrollar hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (> 70 años), diabetes mellitus, acontecimientos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardiaca aguda, acidosis metabólica y uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio como espironolactona, eplerenona, triamtereno, o amilorida, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio; o aquellos pacientes tratados con otros medicamentos asociados con aumentos del potasio sérico (ej. heparina). El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio, particularmente en pacientes con insuficiencia renal, puede conducir a un aumento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia





puede causar arritmias graves, algunas veces mortales. Si se considera necesario el uso concomitante de alguno de los fármacos antes mencionados, deberán utilizarse con precaución y con una monitorización frecuente del potasio sérico.

Durante el primer mes de tratamiento con un IECA hay realizar un control glucémico estricto en los pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina.

No se recomienda, la asociación de litio y perindopril.

No es recomendable combinar perindopril con fármacos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contengan potasio.

Se ha notificado hipotensión, síncope, ictus, hiperpotasemia, y cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en individuos susceptibles, especialmente si se combinan medicamentos que afectan a este sistema. Por ello no se recomienda el doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) con un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II) o aliskiren.

La combinación con aliskiren está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73m²).

8.2. Embarazo

El uso de inhibidores de la ECA no está recomendado durante el embarazo.

La evidencia epidemiológica relativa al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. A menos que se considere indispensable la continuación del tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se confirma un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA, y, si se considera adecuado, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a IECA durante el segundo y tercer trimestre del embarazo inducen fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia). Se recomienda una exploración ecográfica de la función renal y del cráneo si se ha producido una exposición a inhibidores de la ECA desde el segundo trimestre de embarazo. Se debe realizar un control estrecho





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

de la tensión arterial en lactantes cuyas madres hayan tomado inhibidores de la ECA. Durante el embarazo, no debe iniciarse el tratamiento con inhibidores de la ECA. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Debido a que no se dispone de información sobre el uso de Perindopril durante la lactancia, no se recomienda y es preferible emplear tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente en lactantes neonatos y prematuros.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al perindopril o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a otros inhibidores de enzimas convertidoras de angiotensina.
- Antecedentes de angioedema (edema de Quincke).
- Menores de 18 años.
- Insuficiencia renal y/o hepática graves.
- Hipopotasemia severa.
- No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Se dispone de datos limitados sobre la sobredosis de Perindopril en humanos. 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.

10.2. Tratamiento

El tratamiento recomendado de la sobredosis consiste en:

- Infusión intravenosa de una solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0.9%).
- Si ocurre hipotensión, se colocará al paciente en posición de shock.
- Si se dispone de angiotensina II y de catecolaminas se pueden infundir por vía intravenosa.
- La bradicardia rebelde al tratamiento exige la colocación de un marcapasos.
- Vigilancia estricta de los signos vitales, los electrolitos séricos y las concentraciones de creatinina.
- Para eliminar el perindopril de la circulación general se recurre a la hemodiálisis.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA.

VIA DE ADMINISTRACION: Oral

INDICACION Y POSOLOGIA: A Juicio del Facultativo.

ADVERTENCIA:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.
En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica
suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

