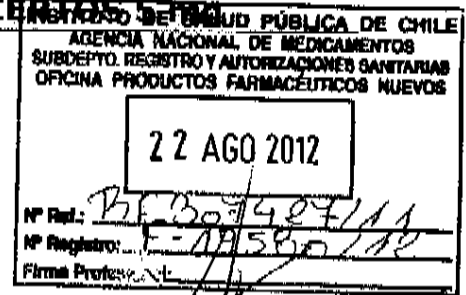


**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BIOCOVERSYL COMPRIMIDO RECUBIERTO**



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BIOCOVERSYL 5 mg, comprimido recubierto con película ranurado

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Perindopril

3,295 mg

Bajo la forma de perindopril arginina

5,000 mg

Para un comprimido recubierto con película ranurado.

Excipientes: 72,58 mg de lactosa monohidrato por comprimido.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película ranurado.

Comprimido recubierto con película, verde claro en forma de bastoncillo, grabado sobre una cara y ranurado en las 2 partes.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipertensión arterial:

Tratamiento de la hipertensión arterial.

Insuficiencia cardíaca:

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca sintomática.

Enfermedad coronaria estable:

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

4.2 Posología y forma de administración

Se recomienda tomar BIOCOVERSYL 5 mg, comprimido recubierto con película ranurado una vez al día, por la mañana, antes del desayuno.

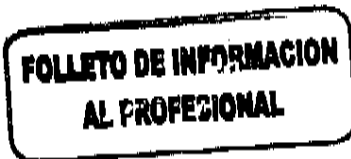
Esta dosis se ajustará según las características de cada paciente (véase la sección 4.4) y la respuesta de la presión arterial.

Hipertensión arterial

BIOCOVERSYL 5 mg se puede utilizar en monoterapia o combinado con otros grupos 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 hidrosódica, descompensación cardíaca o hipertensión grave) pueden



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BIOCOVERSYL COMPRIMIDO RECUBIERTOS 5 mg

experimentar una caída exagerada de la presión arterial con la primera dosis. Se recomienda administrar una dosis inicial de 2,5 mg a estos pacientes y emprender el tratamiento bajo la supervisión del médico.

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

Tras iniciar el tratamiento con BIOCOVERSYL 5 mg, puede aparecer hipotensión sintomática, sobre todo si el paciente recibe tratamiento concomitante con diuréticos. Por eso, se recomienda cautela, pues estos pacientes pueden presentar una pérdida de volumen o de sal.

En la medida de lo posible, el diurético se suspenderá de 2 a 3 días antes de iniciar el tratamiento con BIOCOVERSYL 5 mg (véase la sección 4.4).

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

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

Insuficiencia cardíaca sintomática

Se recomienda iniciar el tratamiento con BIOCOVERSYL, generalmente utilizado en asociación con un diurético no ahorrador de potasio y/o la digoxina y/o un betabloqueante, bajo la vigilancia estrecha del médico, con la posología inicial de 2,5 mg en una toma matinal. En función de la tolerancia, puede aumentarse esta posología de 2,5 mg a 5 mg por día, al cabo de 2 semanas como mínimo. El ajuste posológico se basará en la respuesta clínica de cada paciente.

El tratamiento se emprenderá con una vigilancia médica especial (véase 4.4) entre los pacientes con insuficiencia cardíaca grave y en los considerados de alto riesgo (pacientes con insuficiencia renal y tendencia a los trastornos electrolíticos, pacientes en tratamiento simultáneo con diuréticos y/o con vasodilatadores).

Antes de comenzar el tratamiento con BIOCOVERSYL deben corregirse, en la medida de lo posible, las alteraciones de los pacientes con alto riesgo de hipotensión sintomática, es decir, aquellos con depleción hidrosódica, con hiponatremia o sin ella; con hipovolemia, o tratados simultáneamente con diuréticos de forma enérgica. Conviene vigilar de cerca la presión arterial, la función renal y el potasio sérico, tanto antes como durante el tratamiento con BIOCOVERSYL 5 mg (véase la sección 4.4).

Enfermedad coronaria estable

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

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

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

Ajuste posológico en la insuficiencia renal

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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BIOCOVERSYL COMPRIMIDO RECUBIERTOS 5 mg

Tabla 1: ajuste posológico en la insuficiencia renal

Aclaramiento 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 alternos
Pacientes hemodializados *	
$Cl_{CH} < 15$	2,5 mg en el día de la diálisis

* La depuración del perindoprilato durante la diálisis es de 70 ml/min. Los pacientes hemodializados deben ingerir la dosis después de la diálisis.

Ajuste posológico en la insuficiencia hepática

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

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

Se desconocen la eficacia y la inocuidad de uso para los niños y los adolescentes. Por eso, no se recomienda su uso en los niños y en los adolescentes.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al perindopril, a alguno de los excipientes o a cualquier otro inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina IECA.
- Antecedentes de angioedema asociados con el tratamiento previo con IECA.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (véanse las secciones 4.4 y 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Enfermedad coronaria estable

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

Hipotensión

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

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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BIOCOVERSYL COMPRIMIDO RECUBIERTOS 5 mg

BIOCOVERSYL 5 mg puede inducir un descenso adicional de la presión arterial de algunos pacientes con insuficiencia cardíaca, y con 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 BIOCOVERSYL 5 mg.

Estenosis de las válvulas aórtica y mitral / miocardiopatía hipertrófica

Como ocurre con otros IECA, BIOCOVERSYL 5 mg debe administrarse con prudencia a los pacientes con estenosis de la válvula mitral y obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo, por ejemplo, estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica.

Insuficiencia renal

En caso de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min), hay que ajustar la dosis inicial de perindopril según el aclaramiento de creatinina del paciente (véase sección 4.2) y, luego, en función de la respuesta del paciente al tratamiento. La vigilancia sistemática del potasio y de la creatinina forma parte de la práctica médica habitual en estos casos (véase sección 4.8).

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

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

El tratamiento de estos pacientes debe iniciarse con una estrecha vigilancia médica; se administrarán dosis bajas y se ajustará progresivamente la posología. Como el tratamiento con diuréticos puede agravar las circunstancias anteriores, conviene retirarlo y vigilar la función renal durante las primeras semanas del tratamiento con BIOCOVERSYL 5 mg.

Algunos pacientes hipertensos sin antecedentes de enfermedad renal vascular han mostrado elevaciones de la urea en sangre y de la creatinina en suero, generalmente leves y pasajeras, sobre todo después de administrar BIOCOVERSYL 5 mg junto con un diurético. Este hecho afecta más a los pacientes con insuficiencia renal conocida. Puede ser necesaria una reducción de posología y/o una interrupción del diurético y/o de BIOCOVERSYL 5 mg.

Pacientes hemodializados

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 un agente antihipertensor de clase diferente.

Trasplante de riñón

No se dispone de experiencia con respecto a la administración de BIOCOVERSYL 5 mg a los pacientes con un trasplante renal reciente.

Hipersensibilidad y angioedema

Se han notificado casos raros de angioedema de la cara, extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y/o laringe entre pacientes tratados con IECA, incluido BIOCOVERSYL 5 mg (véase sección 4.8). El angioedema puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento. En estas circunstancias, hay que retirar de inmediato BIOCOVERSYL 5 mg y emprender la vigilancia pertinente, que se mantendrá hasta la remisión completa de los síntomas. Cuando el edema se limite a la cara y a los labios, el problema suele remitir sin tratamiento, aunque los antihistamínicos alivian los síntomas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BIOCOVERSYL COMPRIMIDO RECUBIERTOS 5 mg

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

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

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

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

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

Reacciones anafilácticas durante la desensibilización

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

Insuficiencia hepática

En raras ocasiones, los IECA se han asociado a un síndrome de ictericia colestásica que puede progresar hacia la necrosis hepática fulminante y (a veces) la muerte. Se ignora el mecanismo de este síndrome. Los pacientes que reciben IECA y presentan ictericia o elevaciones llamativas de las enzimas hepáticas deben suspender el IECA y ser sometidos a una vigilancia médica pertinente (véase sección 4.8).

Neutropenia/Agranulocitosis/Trombocitopenia/Anemia

Entre los pacientes tratados con IECA se han descrito casos de neutropenia o agranulocitosis, trombocitopenia y anemia. La neutropenia rara vez afecta a los pacientes con función renal normal y sin ningún otro factor de riesgo. El perindopril se debe utilizar con sumo cuidado si el paciente presenta una colagenosis vascular, recibe tratamiento con inmunosupresores, alopurinol o procainamida, o reúne una combinación de estos factores, sobre todo si sufre insuficiencia renal preexistente. 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 o fiebre).

Raza

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

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

Tos

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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BIOCOVERSYL COMPRIMIDO RECUBIERTOS 5 mg

Cirugía y anestesia

Entre los pacientes sometidos a cirugía mayor o a anestesia con preparados que inducen hipotensión, BIOCOVERSYL 5 mg puede bloquear la formación de angiotensina II debido a la liberación compensadora de renina. Hay que interrumpir el tratamiento un día antes de la cirugía. Si ocurre hipotensión y se atribuye a este mecanismo, se puede corregir expandiendo la volemia.

Hiperpotasemia

Se han observado elevaciones del potasio sérico de algunos pacientes tratados con IECA, incluido perindopril. Los pacientes con riesgo de hiperpotasemia son aquellos con insuficiencia renal, degradación 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 ejemplo: espironolactona, eplerenona, triamtereno, 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 (p. ej., heparina). La administración de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sucedáneos de 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 (véase sección 4.5).

Pacientes diabéticos

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

Litio

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

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos que contienen sales de potasio

En general, no se aconseja combinar perindopril con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos que contengan sales de potasio (véase sección 4.5).

Excipientes

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

Embarazo

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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BIOCOVERSYL COMPRIMIDO RECUBIERTOS 5 mg

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Diuréticos

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

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos que contienen sales de potasio

Pese a que el potasio sérico suele mantenerse dentro de límites normales, algunos pacientes tratados con perindopril pueden sufrir hiperpotasemia. Los diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, triamtereno o amilorida), los suplementos de potasio y los sustitutos que contienen sales de potasio aumentan, a veces, el potasio sérico de modo significativo. Por eso, se desaconseja la combinación de perindopril con los medicamentos citados (véase la sección 4.4).

Si estuviera indicado el uso concomitante debido a una hipopotasemia confirmada, se administrarán con prudencia y bajo vigilancia periódica del potasio sérico.

Litio

Se han notificado incrementos reversibles en las concentraciones séricas de litio, así como intoxicación, durante la administración conjunta de litio e IECA. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede acentuar el riesgo de intoxicación por litio y aumentar el riesgo ya de por sí aumentado por la toma de IECA. Se desaconseja el uso de perindopril más litio, pero si hubiera necesidad de administrar esta asociación, se vigilarán cuidadosamente los valores séricos del litio (véase la sección 4.4).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluido el ácido acetilsalicílico en dosis ≥ 3 g/día

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

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

Antihipertensivos y vasodilatadores

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

Antidiabéticos

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

Antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y anestésicos

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

Simpaticomiméticos

Los simpaticomiméticos pueden disminuir los efectos antihipertensivos de los IECA.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BIOCOVERSYL COMPRIMIDO RECUBIERTOS 5 mg

Ácido acetilsalicílico, trombolíticos, betabloqueantes y nitratos

El perindopril se puede usar junto con el ácido acetilsalicílico (cuando se utilice como trombolítico), los trombolíticos, los betabloqueantes y los nitratos.

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 (aurotiomato de sodio) y un IECA (perindopril).

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

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

La exposición a los IECA durante el segundo y el tercer trimestres induce toxicidad para los fetos (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación craneal) y para los recién nacidos (ineficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (véase sección 5.3). Si ocurre una exposición a un IECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se aconseja la verificación ecográfica de la función renal y del cráneo.

Deberá vigilarse la presión arterial de los recién nacidos de madre tratada con IECA (véanse secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

Debido a la falta de información disponible sobre la utilización de BIOCOVERSYL 5 mg durante la lactancia, se recomienda no utilizar BIOCOVERSYL 5 mg. 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.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

BIOCOVERSYL 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.

4.8 Reacciones adversas

Se han descrito las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con perindopril; seguidamente se clasifican por orden de frecuencia.

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BIOCOVERSYL COMPRIMIDO RECUBIERTOS 5 mg**

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raramente se han notificado descensos de la hemoglobina y del hematócrito, trombocitopenia, leucopenia y neutropenia, así como casos de agranulocitosis o pancitopenia. Entre los pacientes con carencia congénita de G6P-DH se han descrito casos muy raros de anemia hemolítica (véase la sección 4.4).

Trastornos del metabolismo y la nutrición:

Frecuencia desconocida: hipoglucemia (véanse secciones 4.4 y 4.5).

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuentes: trastornos del estado de ánimo o del sueño.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: cefalea, mareos, vértigo, parestesia.

Muy raros: confusión.

Trastornos oculares:

Frecuentes: alteraciones visuales.

Trastornos del oído y del laberinto:

Frecuentes: acúfenos.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: hipotensión y efectos relacionados con la hipotensión.

Muy raros: accidente vascular cerebral, eventualmente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de riesgo elevado (ver sección 4.4).

Frecuencia desconocida: vasculitis.

Trastornos cardíacos:

Muy raros: arritmia, angina de pecho, infarto de miocardio, posiblemente secundarios a una hipotensión excesiva en los pacientes de alto riesgo (véase 4.4).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: tos, disnea.

Poco frecuentes: broncospasmo.

Muy raros: neumonía eosinófila, rinitis.

Trastornos gastrointestinales:

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

Poco frecuentes: sequedad de boca.

Muy raros: pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares:

Muy raros: hepatitis citolítica o colestásica (véase la sección 4.4).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BIOCOVERSYL COMPRIMIDO RECUBIERTOS 5 mg**

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: erupción, prurito.

Poco frecuentes: angioedema de cara, extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y/o laringe, urticaria (véase sección 4.4).

Muy raros: eritema multiforme.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: calambres musculares.

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: insuficiencia renal.

Muy raros: insuficiencia renal aguda.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Poco frecuentes: impotencia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: astenia.

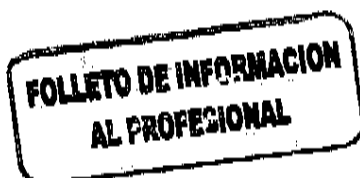
Poco frecuentes: sudoración.

Exploraciones complementarias:

A veces se producen aumentos de la urea sanguínea y de la creatinina plasmática e hiperpotasemia que revierten con la suspensión del tratamiento, sobre todo en presencia de insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca grave e hipertensión renovascular. Rara vez se han encontrado elevaciones de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina sérica.

Ensayos clínicos:

Durante el periodo de aleatorización del estudio EUROPA, sólo se registraron las reacciones adversas graves. Pocos pacientes experimentaron reacciones adversas graves: 16 (0,3%) de los 6122 pacientes tratados con perindopril y 12 (0,2%) de los 6107 pacientes del grupo de placebo. Entre los pacientes tratados con perindopril, se observó hipotensión en 6 pacientes, angioedema en 3 pacientes y paro cardíaco en 1 paciente. Un mayor número de pacientes tratados con perindopril, 8% (n=366), abandonó el tratamiento debido a tos, hipotensión u otra intolerancia, en comparación con el grupo de placebo, 2,1% (n=129).



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BIOCOVERSYL COMPRIMIDO RECUBIERTOS 5 mg

4.9 Sobredosis

Se dispone de datos limitados sobre la sobredosis humana. Los síntomas asociados con la sobredosis de IECA consisten en hipotensión, shock circulatorio, alteraciones electrolíticas, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareos, ansiedad y tos.

El tratamiento recomendado de la sobredosis consiste en la infusión intravenosa de cloruro de sodio a 9mg/ml (0,9%). Si ocurre hipotensión, se colocará al paciente en decúbito. Si se dispone de angiotensina II y/o de catecolaminas se pueden infundir por vía intravenosa. Para eliminar el perindopril de la circulación general se recurre a la hemodiálisis. (Véase 4.4.) La bradicardia rebelde al tratamiento exige la colocación de un marcapasos. Hay que vigilar en todo momento las constantes vitales, los electrolitos séricos y las concentraciones séricas de creatinina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: INHIBIDORES DE LA ENZIMA DE CONVERSIÓN (IEC) no asociado

Código ATC: C09AA04

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

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

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

Hipertensión

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

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

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

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

La presión arterial desciende con rapidez. Si el paciente responde, la normalización de la presión se produce durante el primer mes de tratamiento y se mantiene sin alteración.

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

El perindopril reduce la hipertrofia ventricular izquierda.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BIOCOVERSYL COMPRIMIDO RECUBIERTOS 5 mg

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.

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

Pacientes con enfermedad coronaria estable:

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

Doce mil doscientos dieciocho (12.218) pacientes con edades superiores a 18 años fueron randomizados con 8 mg de perindopril (equivalente a perindopril arginina 10 mg) (n=6.110) o placebo (n=6.108).

La población del ensayo tenía pruebas de enfermedad coronaria sin manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca. En total, el 90% de los pacientes había tenido un infarto de miocardio previo y/o una revascularización coronaria previa. La mayoría de los pacientes recibió la medicación del estudio añadida a la terapia convencional 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 recuperado. El tratamiento con perindopril 8 mg (equivalente a perindopril arginina 10 mg) una vez al día, produjo una reducción absoluta significativa en la variable principal de 1,9% (reducción del riesgo relativo del 20%, 95%IC [9,4; 28,6] – p<0,001).

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Perindopril es una pro droga.

Veintisiete por ciento del perindopril administrado alcanza la circulación sanguínea como metabolito activo, el perindoprilato. Además del perindoprilato activo, el perindopril da cinco metabolitos, todos ellos inactivos. La concentración plasmática máxima del perindoprilato se alcanza en 3 a 4 horas.

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

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

El volumen de distribución del perindoprilato no ligado se aproxima a 0,2 l/kg. El enlace del perindoprilato a las proteínas plasmáticas es del 20%, principalmente a la enzima de conversión de la angiotensina, pero es concentración-dependiente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BIOCOVERSYL COMPRIMIDO RECUBIERTOS 5 mg

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

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

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

La cinética del perindopril se modifica en la cirrosis: la depuración hepática de la molécula precursora se reduce a la mitad. No obstante, la cantidad generada de perindoprilato no disminuye; por eso, no se precisa ningún ajuste posológico (véanse las secciones 4.2 y 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

No se han descrito efectos mutagénicos durante los estudios *in vitro* o *in vivo*.

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo: lactosa monohidrato, estearato magnésico, maltodextrina, sílice coloidal hidrofóbica, carboximetilalmidón sódico (tipo A).

Película: macrogol 6000, glicerol, hipromelosa, clorofilina cúprica, estearato magnésico, dióxido de titanio.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Periodo de validez

3 años.

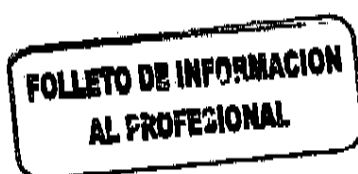
6.4 Precauciones especiales de conservación

Mantener el pildorero perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

Condiciones de almacenamiento: inferiores a 30°C

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Comprimidos contenidos en pildorero de polipropileno blanco con un reductor de flujo de polietileno y un tapón opaco blanco que contiene un gel desecante



Ref: RF 307427/11

Reg. I.S.P. F-19580/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BIOCOVERSYL COMPRIMIDO RECUBIERTOS 5 mg**

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.

BIBLIOGRAFIA

Información científica de Les Laboratoires Servier, Francia

10.2010

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**