



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-109937784-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-109937784-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SERVIER ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PRETERAX; PRETERAX 5 y PRETERAX 10 / PERINDOPRIL – INDAPAMIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / PERINDOPRIL ARGININA 2,5 mg (Corresponde a Perindopril base 1,6975) - INDAPAMIDA 0,625 mg; PERINDOPRIL ARGININA 5 mg (Corresponde a Perindopril base 3,395) - INDAPAMIDA 1.25 mg y PERINDOPRIL ARGININA 10 mg. (Equivale a 6,79 mg de Perindopril base) - INDAPAMIDA 2,5 mg; aprobada por Certificado N° 47504.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma SERVIER ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada PRETERAX; PRETERAX 5 y PRETERAX 10 / PERINDOPRIL – INDAPAMIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / PERINDOPRIL ARGININA 2,5 mg (Corresponde a Perindopril base 1,6975) - INDAPAMIDA 0,625 mg; PERINDOPRIL ARGININA 5 mg (Corresponde a Perindopril base 3,395) - INDAPAMIDA 1.25 mg y PERINDOPRIL ARGININA 10 mg. (Equivale a 6,79 mg de Perindopril base) - INDAPAMIDA 2,5 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-09533707-APN-DERM#ANMAT; IF-2020-09533666-APN-DERM#ANMAT y IF-2020-09533629-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-09533428-APN-DERM#ANMAT; IF-2020-09533465-APN-DERM#ANMAT y IF-2020-09533245-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 47504, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-109937784-APN-DGA#ANMAT

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

PRETERAX 10 ® / PERINDOPRIL – INDAPAMIDA Comprimidos recubiertos Venta bajo receta Industria Irlandesa

Este medicamento es libre de gluten

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido contiene: Perindopril arginina 10 mg. (Equivale a 6,79 mg de Perindopril base). Indapamida 2,5 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato; Maltodextrina; Sílice coloidal anhidra; glicolato sódico de almidon; Glicerol; Hipromelosa; Macrogol 6000; Estearato de magnesio, Dióxido de titanio.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas.
 - Si experimenta efectos adversos, informe a su médico o farmacéutico, , incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. ¿Qué es Preterax 10 y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Preterax 10?
3. ¿Cómo tomar Preterax 10?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Preterax 10
6. Información adicional

1. ¿Qué es Preterax 10 y para qué se utiliza?

¿Qué es PRETERAX 10?

Grupo farmacoterapéutico: perindopril y diuréticos, código ATC: C09BA04

PRETERAX 10 es una asociación de dos principios activos, perindopril e indapamida. Es un antihipertensivo y está indicado en el tratamiento de la tensión arterial alta (hipertensión). PRETERAX 10mg, se prescribe a pacientes que ya reciben 10 mg de perindopril y 2,5 mg de indapamida en comprimidos separados. En su lugar, estos pacientes pueden recibir un comprimido de PRETERAX 10, que contiene ambos ingredientes.

¿Para qué se utiliza PRETERAX 10?

Perindopril pertenece al grupo de medicamentos denominados inhibidores de la ECA (enzima convertidora de angiotensina). Actúan ensanchando los vasos sanguíneos, por lo que su corazón bombeará sangre más fácilmente a través de ellos.

IF-2019-110937766-APN-DGA#ANMAT

Navla Sabbatella
Directora Técnica
Servier Argentina S.A.

Indapamida es un diurético. Los diuréticos aumentan la cantidad de orina producida por los riñones. Sin embargo, indapamida es diferente de otros diuréticos, ya que sólo produce un leve aumento en la cantidad de orina formada. Cada uno de los principios activos disminuye la tensión arterial y actúan de manera conjunta para controlar su tensión arterial.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Preterax 10?

Si su médico la ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

No tome PRETERAX 10:

- si es alérgico al perindopril o a cualquier otro inhibidor de la ECA, a la indapamida o a cualquier otra sulfonamida, o a cualquiera de los demás componentes de PRETERAX 10,
- si ha experimentado síntomas como respiración con pitos, inflamación de la cara o lengua, picor intenso o erupciones cutáneas graves con algún tratamiento previo con inhibidores de la ECA, o si usted o algún miembro de su familia ha tenido estos síntomas en cualquier otra circunstancia (un trastorno denominado angioedema o edema de Quincke),
- si tiene diabetes o insuficiencia renal y le están tratando con un medicamento para bajar la presión arterial que contiene aliskirén,
- si padece una enfermedad grave del hígado o sufre una afección denominada encefalopatía hepática (trastornos neurológicos graves en caso de insuficiencia hepática grave),
- si padece una enfermedad grave de riñón con disminución del aporte sanguíneo al riñón (estenosis de las arterias renales),
- o si está recibiendo diálisis, o algún otro tipo de filtración de la sangre. Dependiendo de la máquina utilizada, puede que PRETERAX 10 no sea adecuado para usted
- si tiene concentraciones anormalmente bajas de potasio en sangre,
- si sospecha que pueda tener una insuficiencia cardíaca descompensada no tratada (retención grave de líquidos, dificultad respiratoria),
- si está embarazada de más de 3 meses (también es preferible evitar tomar PRETERAX 10 al inicio del embarazo) (ver "Embarazo y lactancia"),
- si está en periodo de lactancia,
- si está siendo tratado con sacubitril/valsartán, un medicamento para la insuficiencia cardíaca (ver "Advertencias y precauciones" y "Toma con otros medicamentos").

Advertencias y precauciones

Si se dan alguna de las siguientes circunstancias consulte con su médico antes de tomar PRETERAX 10:

- si padece estenosis aórtica (estrechamiento del principal vaso sanguíneo que sale del corazón) o cardiomiopatía hipertrófica (enfermedad del músculo del corazón) o estenosis de la arteria renal (estrechamiento de la arteria que lleva sangre al riñón),
- si padece insuficiencia cardíaca o cualquier otro problema de corazón,
- si padece problemas de riñón o acude a diálisis,
- si tiene aumentados anormalmente los niveles de una hormona llamada aldosterona en su sangre (aldosteronismo primario),
- si padece problemas de hígado,
- si sufre una enfermedad del colágeno (enfermedad de la piel) como un lupus eritematoso sistémico o escleroderma,
- si padece aterosclerosis (estrechamiento de las arterias),
- si padece hiperparatiroidismo (hiperactividad de la glándula paratiroidea),
- si tiene gota,
- si tiene diabetes,
- si está siguiendo una dieta baja en sal o está utilizando sustitutos de la sal que

IF-2019-110937766-APN-DGA#ANMAT
2

- contengan potasio,
- si está tomando litio o diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, triamtereno) o suplementos de potasio, ya que debe evitarse el uso simultáneo con PRETERAX 10mg, (ver "Uso de otros medicamentos").
- si es un paciente de edad avanzada,
- si ha tenido reacciones de fotosensibilidad,
- si tiene reacciones alérgicas graves con inflamación de la cara, labios, boca, lengua o garganta que pueden causar dificultad al tragar o respirar (angioedema). Esto puede aparecer en cualquier momento durante el tratamiento. Si usted desarrolla estos síntomas, interrumpa el tratamiento y contacte con su médico inmediatamente.
- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta (hipertensión):
- un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA) (también conocidos como "sartanes" - por ejemplo, valsartán, telmisartán, irbesartán), en particular si sufre problemas renales relacionados con la diabetes
- aliskirén.

Puede que su médico le controle la función renal, la presión arterial y los niveles de electrolitos en la sangre (por ejemplo, potasio), a intervalos regulares.

- Ver también la información bajo el título "No tome PRETERAX 10".
- si es de procedencia negra, ya que puede tener mayor riesgo de angioedema y este medicamento puede ser menos eficaz para disminuir su tensión arterial que en pacientes que no son de raza negra,
- si es un paciente dializado por hemodiálisis con membranas de alto flujo,
- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos, el riesgo de angioedema aumenta:
- racecadotril (utilizado para el tratamiento de la diarrea),
- sirolimus, everolimus, temsirolimus y otros medicamentos pertenecientes a la clase llamada "inhibidores de mTor" (utilizados para evitar el rechazo en trasplante de órganos).
- sacubitril (disponible como asociación a dosis fijas con valsartán), utilizado para tratar la insuficiencia cardiaca a largo plazo.

Angioedema

En pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo Preterax 10mg, se ha notificado angioedema (reacción alérgica grave con hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta con dificultad para tragar o respirar). Esto puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Si usted desarrolla dichos síntomas, debe interrumpir el tratamiento con Preterax 10 y acudir al médico inmediatamente. Ver también POSIBLES EFECTOS ADVERSOS.

Debe informar a su médico si cree que está o puede estar embarazada. PRETERAX 10mg, no se recomienda al inicio del embarazo y puede causar un daño grave a su hijo después del tercer mes del embarazo (ver "Embarazo y lactancia").

Cuando esté tomando PRETERAX 10, debe informar a su médico:

- si va a someterse a anestesia y/o cirugía,
- si ha sufrido recientemente diarrea o vómitos, o está deshidratado,
- si va a someterse a diálisis o a una aféresis de LDL (eliminación del colesterol de su sangre mediante una máquina),
- si va a recibir un tratamiento de desensibilización para reducir los efectos alérgicos a las picaduras de abejas o avispas,
- si va a someterse a alguna prueba médica que requiera inyectar un agente de contraste yodado (una sustancia que permite que órganos como el riñón o el estómago sean visibles con rayos-X).
- si tiene alteraciones en su visión o dolor en uno de sus ojos mientras toma Preterax

IF-2019-110937766-APN-DGA#ANMAT

10mg. Esto puede ser un signo de que usted está desarrollando glaucoma, un aumento de la presión en su(s) ojo(s). Debe interrumpir el tratamiento con Preterax 10mg y buscar atención médica.

Los deportistas deben saber que PRETERAX 10 contiene un principio activo (indapamida) que puede dar positivo en un control de dopaje.

Niños y adolescentes

PRETERAX 10 no debe administrarse a niños ni adolescentes.

Toma de otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Debe evitar tomar PRETERAX 10 con:

- litio (utilizado para tratar la manía o la depresión),
- aliskirén (medicamento utilizado para tratar la hipertensión) si usted no padece diabetes ni problemas de riñón,
- diuréticos ahorradores de potasio (por ej., triamtereno, amilorida), sales de potasio, otros medicamentos que pueden aumentar el potasio en su cuerpo (como la heparina y el cotrimoxazol, también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol).
- estramustina (utilizado en el tratamiento del cáncer),
- otros fármacos utilizados para el tratamiento de la presión arterial alta: inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina.

El tratamiento con PRETERAX 10 puede verse afectado por otros medicamentos. Puede que su médico deba modificar su dosis y/o tomar otras precauciones.

Asegúrese de informar a su médico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos, ya que puede precisar un cuidado especial:

- otros medicamentos para el tratamiento de la hipertensión arterial, incluyendo antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA), aliskirén (ver también la información bajo los títulos "No tome PRETERAX 10" y "Advertencias y Precauciones") o diuréticos (medicamentos que aumentan la cantidad de orina producida por los riñones),
- fármacos ahorradores de potasio utilizados en el tratamiento de insuficiencia cardíaca: eplerenona y espironolactona a dosis entre 12,5 mg y 50 mg al día,
- medicamentos que son utilizados de forma frecuente para el tratamiento de la diarrea (racecadotril) o para prevenir el rechazo del trasplante de órganos (sirolimus, everolimus, temsirolimus y otros medicamentos pertenecientes a la clase llamada "inhibidores de mTor"). Ver sección "Advertencias y precauciones",
- sacubitril/valsartán (utilizado para tratar la insuficiencia cardíaca a largo plazo). Ver las secciones "No tome PRETERAX 10" y "Advertencias y precauciones",
- medicamentos anestésicos,
- agente de contraste yodado,
- moxifloxacino, esparfloxacino (antibióticos: medicamentos utilizados para tratar infecciones),
- metadona (utilizado para el tratamiento de la adicción),
- procainamida (para el tratamiento del ritmo cardíaco irregular),
- alopurinol (para el tratamiento de la gota),

- mizolastina, terfenadina o astemizol (antihistamínicos para la rinitis alérgica primaveral o alergias)
- corticoesteroides utilizados para tratar diferentes trastornos incluyendo asma grave y artritis reumatoide,
- inmunosupresores utilizados para el tratamiento de trastornos autoinmunes o después de un trasplante para evitar un rechazo (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus),
- eritromicina inyectable (un antibiótico),
- halofantrina (utilizado para tratar algunos tipos de malaria),
- - pentamidina (utilizado para el tratamiento de la neumonía), Inyección de oro (utilizado para tratar la poliartritis reumatoide),
- vincamina (utilizado para el tratamiento de alteraciones cognitivas sintomáticas en pacientes de edad avanzada avanzada en particular los trastornos de la memoria),),
- bepridil (utilizado para el tratamiento de angina de pecho),
- sultoprida (para el tratamiento de las psicosis).
- medicamentos para trastornos del ritmo cardiaco (por ejemplo, quinidina, hidroquinidina, disopiramida, amiodarona, sotalol),
- cisaprida, difemanilo (utilizados para el tratamiento de problemas gastrointestinales),
- digoxina u otros glucósidos cardiacos (para el tratamiento de problemas de corazón),
- baclofeno (para el tratamiento de la rigidez muscular que sucede en enfermedades tales como la esclerosis múltiple),
- medicamentos para el tratamiento de la diabetes tales como la insulina o metformina,
- calcio, incluyendo suplementos de calcio,
- laxantes estimulantes (por ejemplo, sen),
- antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, ibuprofeno) o dosis altas de salicilatos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico),
- anfotericina B inyectable (para el tratamiento de enfermedades graves por hongos),
- medicamentos para tratar problemas mentales tales como depresión, ansiedad, esquizofrenia (p. ej. antidepresivos tricíclicos, neurolépticos (como amisulprida, sulpirida, sultoprida, tiaprida, haloperidol, droperidol)),
- tetracosactida (para el tratamiento de la enfermedad de Crohn).
- trimetoprima (para el tratamiento de infecciones),
- vasodilatadores incluyendo nitratos (medicamentos para hacer los vasos sanguíneos más anchos),
- medicamentos utilizados para el tratamiento de la tensión arterial baja, shock o asma (por ejemplo, efedrina, noradrenalina o adrenalina).

Toma de PRETERAX 10 con alimentos y bebidas:

Es preferible tomar PRETERAX 10 antes de una comida.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

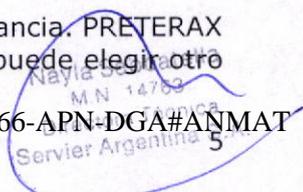
Su médico le aconsejará generalmente que deje de tomar PRETERAX 10, antes de quedarse embarazada o tan pronto como sepa que está embarazada y le aconsejará tomar otro medicamento en lugar de PRETERAX 10.

PRETERAX 10 no está recomendado al principio del embarazo y no debe tomarse después del tercer mes de embarazo, ya que puede causar un daño grave a su hijo.

Lactancia

Informe a su médico si está en periodo de lactancia o va a comenzar la lactancia. PRETERAX 10 está contraindicado para madres en periodo de lactancia, y su médico puede elegir otro

IF-2019-110937766-APN-DGA#ANMAT



tratamiento para usted si desea dar de mamar a su hijo, especialmente si su bebé es recién nacido o prematuro.
Consulte con su médico inmediatamente.

Conducción y uso de máquinas

PRETERAX 10 normalmente no modifica el estado de alerta, pero debido a la bajada de tensión arterial algunos pacientes pueden notar diferentes reacciones tales como mareos o debilidad. Si le ocurre lo anterior, su capacidad para conducir o usar maquinaria puede verse alterada.

Información importante sobre algunos de los componentes de PRETERAX 10

PRETERAX 10, contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

PRETERAX 10 contiene sodio

PRETERAX 10 contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, es esencialmente "exento de sodio".

3. ¿Cómo tomar Preterax 10?

Siga exactamente las instrucciones de administración de PRETERAX 10, indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas. La dosis normal es 1 comprimido al día. Tome su comprimido preferentemente por la mañana y antes del desayuno. Trague el comprimido entero con la ayuda de un vaso de agua.

Si toma más PRETERAX 10 del que debiera

Consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico.

Si ingiere demasiados comprimidos, contacte inmediatamente con su médico o el hospital más cercano.

El síntoma más frecuente en caso de sobredosis es la disminución de la tensión arterial. Si se produce una disminución de la tensión arterial importante (asociada con náuseas, vómitos, calambres, mareo, somnolencia, estados de confusión, cambios en la cantidad de orina producida por los riñones), puede ayudar acostarse con las piernas levantadas.

Si olvidó tomar PRETERAX 10

Es importante tomar este medicamento cada día ya que un tratamiento continuo es más eficaz. Sin embargo, si olvidó tomar una dosis de PRETERAX 10, tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con PRETERAX 10

Como el tratamiento para la hipertensión arterial normalmente es de por vida, debe hablar con su médico antes de dejar de tomar este medicamento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, PRETERAX 10, puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Deje de tomar este medicamento y contacte inmediatamente a su médico si

experimenta alguno de los siguientes efectos adversos que pueden ser graves:

- fuertes mareos o desmayos debido a la tensión arterial baja (Frecuentes) (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas),
- broncoespasmo (opresión en el pecho, falta de aliento o dificultad para respirar) (Poco frecuente) (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas),
- hinchazón de la cara, los labios, la boca, la lengua o la garganta, dificultad respiratoria (angioedema) (Ver "Advertencias y precauciones") (Poco frecuentes) (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas),
- reacciones graves de la piel que incluyen eritema multiforme (erupción cutánea que a menudo comienza con manchas rojas que pican en la cara, brazos o piernas) o erupción cutánea intensa, habones, enrojecimiento de la piel por todo el cuerpo, picor intenso, formación de ampollas, descamación e inflamación de la piel inflamación de las membranas mucosas (síndrome de Stevens Johnson) u otras reacciones alérgicas) (Muy raras) (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas),
- trastornos cardiovasculares (latido cardíaco irregular, angina de pecho (dolor en el pecho, en la mandíbula y en la espalda, producidos por el esfuerzo físico), infarto de miocardio) (Muy raras) (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas),
- debilidad de brazos o piernas, o problemas en el habla que podrían ser señal de un posible ictus (Muy raras) (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas),
- inflamación del páncreas que puede causar intenso dolor abdominal y de espalda acompañado de gran sensación de malestar (Muy raras) (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas),
- coloración amarillenta de la piel o de los ojos (ictericia) que podría ser una señal de hepatitis (Muy raras) (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas),
- latido cardíaco irregular con amenaza vital (Frecuencia no conocida),
- enfermedad del cerebro causada por una enfermedad del hígado (encefalopatía hepática) (Frecuencia no conocida).

En orden decreciente de frecuencia, los efectos adversos pueden incluir:

- Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- Reacciones cutáneas en personas predispuestas a reacciones alérgicas y asmáticas, dolor de cabeza, mareo, vértigo, hormigueo, alteraciones de la vista, acúfenos (sensación de ruidos en los oídos), tos, dificultad para respirar (disnea), trastornos digestivos (náuseas, vómitos, dolor abdominal, alteraciones del gusto, dispepsia o dificultad para la digestión, diarrea, estreñimiento), reacciones alérgicas (como erupciones cutáneas, picor), calambres musculares, sensación de cansancio.
- Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
- Cambios de humor, trastornos del sueño, urticaria, púrpura (puntos rojos en la piel), formación de ampollas, trastornos del riñón, impotencia, transpiración, un exceso de eosinófilos (un tipo de células blancas sanguíneas), cambios en los parámetros de laboratorio: aumento de los niveles sanguíneos de potasio reversible al suspender el tratamiento, descenso de los niveles sanguíneos de sodio, somnolencia, desmayo, palpitaciones (sentir los latidos del corazón), taquicardia (latido del corazón rápido), hipoglucemia (niveles muy bajos de azúcar en sangre) en los pacientes diabéticos, vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos), boca seca, reacciones de fotosensibilidad (aumento de la sensibilidad de la piel al sol), artralgia (dolor de las articulaciones), mialgia (dolor muscular), dolor en el pecho, sensación de malestar, edema periférico, fiebre, elevación de la urea sanguínea, elevación de la creatinina en sangre, caída.

Nayla Sabatella
M.N. 14783
Directora Técnica
Servier Argentina S.A.

IF-2019-110937766-APN-DGA#ANMAT

- Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas): Empeoramiento de la psoriasis, cambios en los resultados analíticos: aumento del nivel de enzimas hepáticas, nivel alto de bilirrubina sérica, fatiga.
- Muy raras (menos de 1/10 000): neumonía eosinofílica (un tipo raro de neumonía), rinitis (nariz tupida o flujo nasal), problemas graves de riñón, cambio en los valores sanguíneos como descenso del número de células blancas y rojas sanguíneas, descenso de la hemoglobina, descenso en el número de plaquetas, aumento de los niveles de calcio en sangre, función anormal del hígado.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles): Trazado anormal del ECG cardiaco, cambios en los parámetros sanguíneos: niveles bajos de potasio, niveles altos de ácido úrico y de azúcar en la sangre, cortedad de la vista (miopía), visión borrosa, alteraciones visuales, cambio de color, entumecimiento y dolor en dedos de manos o pies (fenómeno de Raynaud). Si sufre un lupus eritematoso sistémico (un tipo de enfermedad del colágeno)

Pueden aparecer trastornos del riñón, hígado o páncreas y modificaciones en los parámetros biológicos (análisis de sangre). Su médico puede necesitar prescribirle análisis de sangre para controlar su estado.

Orina concentrada (de color oscuro), náuseas o vómitos, calambres musculares, confusión y convulsiones que pueden ser explicados por una secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH) pueden ocurrir con inhibidores de la ECA. Si desarrolla estos síntomas, contacte con su médico lo antes posible.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Preterax 10

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Preterax 10 después de la fecha de caducidad que aparece en envase.

Conservar a temperatura entre 15° C a 30° C y en su envase original perfectamente cerrado.

6. Información Adicional

Aspecto de Preterax 10: Los comprimidos recubiertos de PRETERAX 10 mg, son blancos, con forma redonda. Un comprimido contiene 10 mg de perindopril arginina y 2,5 mg de indapamida.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 47504

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie - Francia

Representante e Importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. Castaños 3222 - (C1406IHS) Capital Federal

Tel: 0800-777-SERVIER (7378437)

www.servier.com.ar

Directora Técnica: Nayla Sabbatella (Farmacéutica)

Última revisión: Fecha aprobación ANMAT

IF-2019-110937766-APN-DGA#ANMAT

8



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-109937784 INF PAC 10

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.11 20:24:50 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.11 20:24:23 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

PRETERAX 5®
PERINDOPRIL - INDAPAMIDA
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
Industria Francesa

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido contiene

Perindopril arginina 5 mg (Corresponde a Perindopril base 3,395)

Indapamida 1 ,25 mg.

Excipientes: Lactosa monohidratada; Estearato de magnesio (E470B); Maltodextrina; Sílice coloidal anhidra (E551); Carboximetilalmidón sódico (A); Glicerol (E422); Hipromelosa (E464); Macrogol 6000; Dióxido de titanio (E171).

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas.
- Si experimenta efectos adversos consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. ¿Qué es Preterax 5 mg y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Preterax 5 mg?
3. ¿Cómo tomar Preterax 5 mg?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Preterax 5 mg
6. Información adicional

1. ¿Qué es Preterax 5 mg y para qué se utiliza?

Grupo farmacoterapéutico: perindopril y diuréticos, código ATC: C09BA04

Es una asociación de dos principios activos, el perindopril y la indapamida. Es un antihipertensivo y está indicado en el tratamiento de la presión arterial elevada (hipertensión).

El perindopril pertenece al grupo de medicamentos denominados inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). Estos actúan ensanchando los vasos sanguíneos, por lo que su corazón bombeará sangre más fácilmente a través de ellos. La indapamida es un diurético. Los diuréticos aumentan la cantidad de orina producida por los riñones. Sin embargo, la indapamida es diferente de otros diuréticos, ya que sólo produce un leve aumento en la cantidad de orina formada. Cada uno de los principios activos disminuye la tensión arterial y actúan de manera conjunta para controlar su presión arterial.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Preterax 5 mg?

Si se le ha informado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, contacte a su médico antes de tomar este medicamento.

Nayla Sabbatella
M.N. 14763
Servier Argentina SA

IF-2019-110935922-APN-DGA#ANMAT

No tome Preterax 5 mg:

- Si es alérgico al perindopril o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora, a la indapamida o a cualquier otra sulfonamida, o a cualquiera de los demás componentes de Preterax 5 mg.
- Si ha experimentado síntomas como respiración sibilante, inflamación repentina de la cara o lengua, picor intenso o erupciones cutáneas graves con algún tratamiento previo por IEC o si usted o si algún miembro de su familia ha tenido estos síntomas en cualquier otra circunstancia (angioedema).
- Si tiene diabetes o insuficiencia renal y le están tratando con un medicamento para bajar la presión arterial que contiene aliskiren,
- Si padece una enfermedad grave del hígado o sufre de encefalopatía hepática (trastornos neurológicos presentes en enfermedades del hígado).
- Si padece una enfermedad grave del riñón, con disminución del aporte sanguíneo al riñón (estenosis de las arterias renales),
- Si está recibiendo diálisis o algún otro tipo de filtración de la sangre. Dependiendo de la máquina utilizada, puede que PRETERAX 5 no sea adecuado para usted,
- Si tiene concentraciones anormalmente bajas de potasio en sangre.
- Si se sospecha que pueda tener una insuficiencia cardíaca descompensada no tratada (retención substancial de líquidos, dificultad respiratoria).
- Si está embarazada (Ver "Embarazo y lactancia").
- Si está en periodo de lactancia.
- Si está siendo tratado con sacubitril/valsartán, un medicamento para la insuficiencia cardíaca (ver "Advertencias y precauciones" y "Toma con otros medicamentos").

Advertencias y precauciones

Tenga especial cuidado con Preterax 5 mg

Informe a su médico antes de tomar Preterax 5 mg:

- Si padece estenosis aórtica (estrechamiento de la arteria principal que alimenta el corazón) o cardiomiopatía hipertrófica (enfermedad del músculo cardíaco) o estenosis de la arteria renal (estrechamiento de la arteria renal),
- Si padece insuficiencia cardíaca o cualquier otro problema del corazón,
- Si padece problemas del riñón o acude a diálisis,
- si tiene aumentados anormalmente los niveles de una hormona llamada aldosterona en su sangre (aldosteronismo primario),
- si padece problemas del hígado,
- Si sufre una enfermedad del colágeno (enfermedad de la piel) como un lupus eritematoso sistémico o escleroderma,
- Si padece aterosclerosis (estrechamiento de las arterias),
- Si padece hiperparatiroidismo (hiperactividad de la glándula paratiroidea),
- Si tiene gota,
- Si tiene diabetes,
- Si está siguiendo una dieta baja en sal o si utiliza un sustituto de la sal que contengan potasio,
- Si está tomando litio o diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, triamtereno) o suplementos de potasio, ya que debe evitarse el uso simultáneo con Preterax 5 mg (Ver "Toma de otros medicamentos").
- Si es un paciente de edad avanzada,
- Si ha tenido reacciones de fotosensibilidad,
- Si tiene reacciones alérgicas graves con inflamación de la cara, labios, boca, lengua o garganta que pueden causar dificultad al tragar o respirar (angioedema). esto puede aparecer en cualquier momento durante el tratamiento. si usted desarrolla estos síntomas, interrumpa el tratamiento y contacte con su médico inmediatamente,

IF-2019-110935922-APN-DGA#ANMAT

- 205
- Si está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta (hipertensión):
 - un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA) (también conocidos como "sartanes" - por ejemplo, valsartán, telmisartán, irbesartán), en particular si sufre problemas renales relacionados con la diabetes
 - aliskiren.

Puede que su médico le controle la función renal, la presión arterial y los niveles de electrolitos en la sangre (por ej., potasio), a intervalos regulares.

Ver también la información en la sección "No tome Preterax 5".

- si es de procedencia negra, ya que puede tener mayor riesgo de angioedema y este medicamento puede ser menos eficaz para disminuir su tensión arterial que en pacientes que no son de raza negra,
- si es un paciente dializado por hemodiálisis con membranas de alto flujo,
- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos, el riesgo de angioedema aumenta:
 - racecadotril (utilizado para el tratamiento de la diarrea),
 - sirolimus, everolimus, temsirolimus y otros medicamentos pertenecientes a la clase llamada "inhibidores de mTor" (utilizados para evitar el rechazo en trasplante de órganos).
 - sacubitril (disponible como asociación a dosis fijas con valsartán), utilizado para tratar la insuficiencia cardiaca a largo plazo.

Angioedema

En pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo Preterax 5 mg, se ha notificado angioedema (reacción alérgica grave con hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta con dificultad para tragar o respirar). Esto puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Si usted desarrolla dichos síntomas, debe interrumpir el tratamiento con Preterax 5 mg y acudir al médico inmediatamente.

Debe informar a su médico si cree que está o puede estar embarazada. Preterax 5 mg no se recomienda en el comienzo del embarazo y no debe ser administrado si está embarazada de más de 3 meses ya que pudiera afectar gravemente a su niño en caso de su uso (ver "Embarazo y Lactancia").

También informe a su médico si toma Preterax 5 mg y

- Va a someterse a una anestesia y/o cirugía,
- Si ha sufrido recientemente de diarrea o vómitos, o está deshidratado,
- Si va a someterse a una diálisis o una aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (eliminación del colesterol de su sangre mediante una máquina),
- Si va a recibir un tratamiento de desensibilización para reducir los efectos de una alergia a las picaduras de abejas o avispas,
- Si va a someterse a alguna prueba médica que requiera inyectar un agente de contraste yodado (una sustancia que permite que órganos como el riñón o el estómago sean visibles con rayos-X).
- si tiene alteraciones en su visión o dolor en uno de sus ojos mientras toma Preterax 5 mg. Esto puede ser un signo de que usted está desarrollando glaucoma, un aumento de la presión en su(s) ojo(s). Debe interrumpir el tratamiento con Preterax 5 mg y buscar atención médica.

Los deportistas deben saber que Preterax 5 mg contiene un principio activo (indapamida) que puede dar positivo en un control de dopaje.

IF-2019-110935922-APN-DGA#ANMAT

Directora Técnica
Servier Argentina S.A.

Niños y adolescentes

Preterax 5mg no debe administrarse a niños ni adolescentes.

Toma de otros medicamentos:

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Debe evitar tomar Preterax 5 mg con:

- litio (utilizado para tratar la manía o la depresión).
- aliskirén (medicamento utilizado para tratar la hipertensión) si usted no padece diabetes ni problemas de riñón,
- diuréticos ahorradores de potasio (por ej., triamtereno, amilorida), sales de potasio, otros medicamentos que pueden aumentar el potasio en su cuerpo (como la heparina y el cotrimoxazol, también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol).
- estramustina (utilizado en el tratamiento del cáncer),
- otros fármacos utilizados para el tratamiento de la presión arterial alta: inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina.

El tratamiento con Preterax 5 mg/1,25 mg puede verse afectado por otros medicamentos. Puede que su médico deba modificar su dosis y/o tomar otras precauciones. Asegúrese de informar a su médico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos, ya que puede precisar un cuidado especial:

- otros medicamentos para el tratamiento de la hipertensión arterial, incluyendo antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA), aliskiren (ver también la información en la sección "No tome Preterax 5" y "Tenga especial cuidado con Preterax 5"), o diuréticos (medicamentos que aumentan la cantidad de orina producida por los riñones),
- fármacos ahorradores de potasio utilizados en el tratamiento de insuficiencia cardíaca: eplerenona y espironolactona a dosis entre 12,5 mg y 50 mg al día,
- medicamentos que son utilizados de forma frecuente para el tratamiento de la diarrea (racecadotril) o para prevenir el rechazo del trasplante de órganos (sirolimus, everolimus, temsirolimus y otros medicamentos pertenecientes a la clase llamada "inhibidores de mTor"). (Ver "Advertencias y precauciones"),
- sacubitril/valsartán (utilizado para tratar la insuficiencia cardíaca a largo plazo). Ver las secciones "No tome PRETERAX 5 mg " y "Advertencias y precauciones",
- medicamentos anestésicos,
- agente de contraste yodado,
- moxifloxacino, esparfloxacino (antibióticos: medicamentos utilizados para tratar infecciones),
- metadona (utilizado para el tratamiento de la adicción),
- procainamida (para el tratamiento del ritmo cardíaco irregular).
- alopurinol (para el tratamiento de la gota).
- Mizolastina, terfenadina o astemizol (antihistamínicos para la rinitis alérgica primaveral o alergias).
- corticoesteroides utilizados para tratar diferentes trastornos incluyendo asma grave y artritis reumatoide.
- inmunosupresores utilizados para el tratamiento de trastornos autoinmunes o después de un trasplante para evitar un rechazo (por ej., ciclosporina, tacrolimus).
- eritromicina inyectable (un antibiótico).
- halofantrina (utilizado para tratar algunos tipos de malaria).
- pentamidina (utilizado para el tratamiento de la neumonía).
- inyección de oro (utilizada para tratar la poliartritis reumatoide).

- vincamina (utilizado para el tratamiento de alteraciones cognitivas sintomáticas en ancianos en particular los trastornos de la memoria).
- bepridil (utilizado para el tratamiento de angina de pecho).
- sultoprida (tratamiento de la psicosis).
- medicamentos para trastornos del ritmo cardíaco (por ej., quinidina, hidroquinidina, disopiramida, amiodarona, sotalol).
- cisaprida, difemanilo (utilizados para el tratamiento de problemas gastrointestinales),
 - digoxina u otros glucósidos cardíacos (para el tratamiento de problemas del corazón).
- baclofeno (para el tratamiento de la rigidez muscular que sucede en enfermedades como la esclerosis múltiple).
- medicamentos para el tratamiento de la diabetes como la insulina o metformina.
- calcio, incluyendo los suplementos de calcio.
- laxantes estimulantes (por ej., sena).
- antiinflamatorios no esteroideos (por ej., ibuprofeno) o dosis altas de salicilatos (por ej., ácido acetilsalicílico).
- anfotericina B inyectable (para el tratamiento de una infección de hongos grave).
- medicamentos para tratar problemas mentales como depresión, ansiedad, esquizofrenia. (por ej., antidepresivos tricíclicos, neurolépticos (como amisulprida, sulpirida, sultoprida, tiaprida, haloperidol, droperidol)).
- tetracosactida (para el tratamiento de la enfermedad de Crohn).
- trimetoprima (para el tratamiento de infecciones),
- vasodilatadores incluyendo nitratos (medicamentos para hacer los vasos sanguíneos más anchos),
- medicamentos utilizados para el tratamiento de la tensión arterial baja, shock o asma (por ej., efedrina, noradrenalina o adrenalina).

Toma de Preterax 5 con alimentos y bebidas:

Se aconseja tomar Preterax 5 mg antes de una comida.

Embarazo y lactancia:

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

Debe informar a su médico si cree que está o puede estar embarazada (o si planea un embarazo). Su médico le recomendará dejar de tomar Preterax 5 mg antes de quedar embarazada o tan pronto como sepa que está embarazada Y le aconsejará tomar otro medicamento en lugar de Preterax 5 mg no está recomendado al principio del embarazo y no debe tomarse después del tercer mes de embarazo, ya que puede causar un daño grave a su hijo.

Lactancia

Si está usted amamantando a su bebé, no debe tomar Preterax 5 mg/1,25 mg. Informe a su médico si está en periodo de lactancia o si está al comenzar una lactancia. Preterax 5 mg. está contraindicado para madres en periodo de lactancia y su médico puede elegir otro medicamento para usted si desea dar de mamar a su hijo, especialmente si su bebé es un recién nacido o prematuro. Consulte a su médico inmediatamente.

Conducción y uso de máquinas:

Preterax 5 mg normalmente no modifica el estado de alerta, pero debido a la bajada de la presión arterial algunos pacientes pueden notar diferentes reacciones tales como mareos o debilidad. Si le ocurre lo anterior, su capacidad para conducir o usar maquinaria puede verse alterada.



Información importante sobre algunos de los componentes de Preterax 5:

Contiene lactosa monohidratada.

Si se le ha informado que padece una intolerancia a azúcares, contacte a su médico antes de tomar este medicamento.

3. ¿Cómo tomar Preterax 5 mg?

Siga exactamente las instrucciones de administración indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas. La dosis normal es un comprimido una vez al día. Su médico puede decidir aumentar la dosis a 2 comprimidos al día o modificar la pauta posológica si usted padece una insuficiencia renal. Tome su comprimido preferentemente por la mañana y antes del desayuno. Trague el comprimido entero con la ayuda de un vaso de agua.

Si toma más Preterax 5 mg del que debiera:

Consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico.

Si ingiere demasiados comprimidos, contacte inmediatamente con su médico o el hospital más cercano. El síntoma más frecuente en caso de sobredosis es la disminución de la presión arterial. Si se produce una disminución de la presión arterial importante (asociada con náuseas, vómitos, calambres, mareo, somnolencia, estados de confusión, cambios en la cantidad de orina producida por los riñones), puede resultar beneficioso acostarse con las piernas levantadas.

Si olvidó tomar Preterax 5 mg:

Es importante tomar este medicamento cada día ya que un tratamiento regular es más eficaz. Sin embargo, si olvidó tomar una dosis de Preterax 5 mg tome la siguiente dosis a la hora habitual al día siguiente.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Preterax 5 mg:

Como el tratamiento para la hipertensión arterial es normalmente de por vida, debe hablar con su médico antes de dejar de tomar este medicamento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

PRETERAX 5 mg contiene sodio:

PRETERAX 5 mg contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, es esencialmente "exento de sodio".

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Preterax 5 mg puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

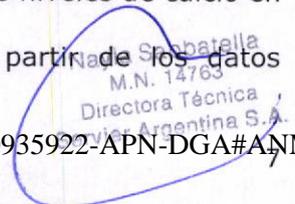
Deje de tomar este medicamento y contacte inmediatamente a su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos que pueden ser graves:

- fuertes mareos o desmayos debido a la tensión arterial baja (Frecuentes) (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas),
- broncoespasmo (opresión en el pecho, falta de aliento o dificultad para respirar) (Poco frecuente) (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas),

- hinchazón de la cara, los labios, la boca, la lengua o la garganta, dificultad respiratoria (angioedema) (Ver "Advertencias y precauciones") (Poco frecuentes) (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas),
- reacciones graves de la piel que incluyen eritema multiforme (erupción cutánea que a menudo comienza con manchas rojas que pican en la cara, brazos o piernas) o erupción cutánea intensa, habones, enrojecimiento de la piel por todo el cuerpo, picor intenso, formación de ampollas, descamación e inflamación de la piel, inflamación de las membranas mucosas (síndrome de Stevens Johnson) u otras reacciones alérgicas) (Muy raras) (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas),
- trastornos cardiovasculares (latido cardíaco irregular, angina de pecho (dolor en el pecho, en la mandíbula y en la espalda, producidos por el esfuerzo físico), infarto de miocardio) (Muy raras) (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas),
- debilidad de brazos o piernas, o problemas en el habla que podrían ser señal de un posible ictus (Muy raras) (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas),
- inflamación del páncreas que puede causar intenso dolor abdominal y de espalda acompañado de gran sensación de malestar (Muy raras) (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas),
- coloración amarillenta de la piel o de los ojos (ictericia) que podría ser una señal de hepatitis (Muy raras) (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas),
- latido cardíaco irregular con amenaza vital (Frecuencia no conocida),
- enfermedad del cerebro causada por una enfermedad del hígado (encefalopatía hepática) (Frecuencia no conocida).

En orden decreciente de frecuencia, los efectos secundarios pueden incluir:

- Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
Reacciones cutáneas en personas predispuestas a reacciones alérgicas y asmáticas, dolor de cabeza, mareo, vértigo, hormigueo, alteraciones de la vista, acúfenos (sensación de ruidos en los oídos), tos, dificultad para respirar (disnea), trastornos digestivos (náuseas, vómitos, dolor abdominal, alteraciones del gusto, dispepsia o digestión difícil, diarrea, estreñimiento), reacciones alérgicas (como erupciones cutáneas, picor), calambres musculares, sensación de cansancio.
- Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
Cambios de humor, trastornos del sueño, urticaria, púrpura (puntos rojos en la piel), formación de ampollas, trastornos del riñón, impotencia, transpiración, un exceso de eosinófilos (un tipo de células blancas sanguíneas), cambios en los parámetros de laboratorio: aumento de los niveles sanguíneos de potasio reversible al suspender el tratamiento, descenso de los niveles sanguíneos de sodio, somnolencia, desmayo, palpitaciones (sentir los latidos del corazón), taquicardia (latido del corazón rápido), hipoglucemia (niveles muy bajos de azúcar en sangre) en los pacientes diabéticos, vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos), boca seca, reacciones de fotosensibilidad (aumento de la sensibilidad de la piel al sol), artralgia (dolor de las articulaciones), mialgia (dolor muscular), dolor en el pecho, sensación de malestar, edema periférico, fiebre, elevación de la urea sanguínea, elevación de la creatinina en sangre, caída.
- Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas):
Empeoramiento de la psoriasis, cambios en los resultados analíticos: aumento del nivel de enzimas hepáticas, nivel alto de bilirrubina sérica, fatiga.
- Muy raras (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas):
Confusión, neumonía eosinofílica (una forma rara de neumonía), rinitis (nariz tupidada o flujo nasal), problemas graves de riñón, cambio en los valores sanguíneos como descenso del número de células blancas y rojas sanguíneas, descenso de la hemoglobina, descenso en el número de plaquetas, aumento de los niveles de calcio en sangre, función anormal del hígado.
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles):


 Susana Spabatella
 M.N. 14763
 Directora Técnica
 Argentina S.A.

IF-2019-110935922-APN-DGA#ANMAT

Trazado anormal del ECG cardiaco, cambios en los parámetros sanguíneos: niveles bajos de potasio, niveles altos de ácido úrico y de azúcar en la sangre, cortedad de la vista (miopía), visión borrosa, alteraciones visuales, cambio de color, entumecimiento y dolor en dedos de manos o pies (fenómeno de Raynaud). Si sufre un lupus eritematoso sistémico (un tipo de enfermedad del colágeno) puede agravarse.

Pueden aparecer trastornos del riñón, del hígado o del páncreas y modificaciones en los parámetros biológicos (análisis de sangre). Su médico puede necesitar prescribirle análisis de sangre para controlar su estado.

Orina concentrada (de color oscuro), náuseas o vómitos, calambres musculares, confusión y convulsiones que pueden ser explicados por una secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH) pueden ocurrir con inhibidores de la ECA. Si desarrolla estos síntomas, contacte con su médico lo antes posible.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Preterax 5 mg

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Preterax 5 después de la fecha de caducidad que aparece en envase. Conservar a temperatura no mayor de 30° C y en su envase original perfectamente cerrado.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Información Adicional

Aspecto de Preterax 5 mg: Los comprimidos recubiertos de Preterax 5 mg son blancos, con forma de bastón. Un comprimido recubierto contiene 5 mg de perindopril arginina y 1,25 mg de indapamida.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 47504

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie - Francia

Representante e Importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. Castaños 3222 (C1406IHS) Capital Federal

Tel: 0800-777-SERVIER (7378437)

www.servier.com.ar

Directora Técnica: Nayla Sabbatella (Farmacéutica)

Última revisión: Fecha de aprobación de ANMAT

208

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

PRETERAX 5®
PERINDOPRIL - INDAPAMIDA
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
Industria Francesa

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido contiene

Perindopril arginina 5 mg (Corresponde a Perindopril base 3,395)

Indapamida 1,25 mg.

Excipientes: Lactosa monohidratada; Estearato de magnesio (E470B); Maltodextrina; Sílice coloidal anhidra (E551); Carboximetilalmidón sódico (A); Glicerol (E422); Hipromelosa (E464); Macrogol 6000; Dióxido de titanio (E171).

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas.
- Si experimenta efectos adversos consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. ¿Qué es Preterax 5 mg y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Preterax 5 mg?
3. ¿Cómo tomar Preterax 5 mg?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Preterax 5 mg
6. Información adicional

1. ¿Qué es Preterax 5 mg y para qué se utiliza?

Grupo farmacoterapéutico: perindopril y diuréticos, código ATC: C09BA04

Es una asociación de dos principios activos, el perindopril y la indapamida. Es un antihipertensivo y está indicado en el tratamiento de la presión arterial elevada (hipertensión).

El perindopril pertenece al grupo de medicamentos denominados inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). Estos actúan ensanchando los vasos sanguíneos, por lo que su corazón bombeará sangre más fácilmente a través de ellos. La indapamida es un diurético. Los diuréticos aumentan la cantidad de orina producida por los riñones. Sin embargo, la indapamida es diferente de otros diuréticos, ya que sólo produce un leve aumento en la cantidad de orina formada. Cada uno de los principios activos disminuye la tensión arterial y actúan de manera conjunta para controlar su presión arterial.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Preterax 5 mg?

Si se le ha informado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, contacte a su médico antes de tomar este medicamento.

IF-2019-110935922-APN-DGA#ANMAT
 Nayla Sabbatella
 Directora Técnica
 Servier Argentina S.A. 1



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-109937784 INF PAC 5

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.11 20:26:47 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.11 20:26:48 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

PRETERAX® /PERINDOPRIL - INDAPAMIDA

Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
Industria Francesa

Este medicamento es libre de gluten

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto contiene:
Perindopril arginina 2,5 mg (Corresponde a Perindopril base 1,6975)
Indapamida 0,625 mg.
Excipientes: Lactosa monohidratada; Estearato de magnesio (E470B); Maltodextrina; Sílice coloidal anhidra (E551); Carboximetilalmidón sódico (A); Glicerol (E422); Hipromelosa (E464); Macrogol 6000; Dióxido de titanio (E171).

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas.
- Si experimenta efectos adversos informe a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver Sección 4.

Contenido del prospecto:

1. ¿Qué es Preterax y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Preterax?
3. ¿Cómo tomar Preterax?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación Preterax
6. Información adicional

1. ¿Qué es Preterax y para qué se utiliza?

Grupo farmacoterapéutico: perindopril y diuréticos, código ATC: C09BA04
 Es una asociación de dos principios activos, el perindopril y la indapamida. Es un antihipertensivo y está indicado en el tratamiento de la presión arterial elevada (hipertensión).
 El perindopril pertenece al grupo de medicamentos denominados inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). Estos actúan ensanchando los vasos sanguíneos, por lo que su corazón bombeará sangre más fácilmente a través de ellos. La indapamida es un diurético. Los diuréticos aumentan la cantidad de orina producida por los riñones. Sin embargo, la indapamida es diferente de otros diuréticos, ya que sólo produce un leve aumento en la cantidad de orina formada. Cada uno de los principios activos disminuye la tensión arterial y actúan de manera conjunta para controlar su presión arterial.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Preterax?

Si se le ha informado de que padece una intolerancia a ciertos azúcares, contacte a su médico antes de tomar este medicamento.

No tome Preterax:

- Si es alérgico al perindopril o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora, a la indapamida o a cualquier otra sulfonamida, o a alguno de los demás componentes de Preterax.
- Si ha experimentado síntomas como respiración sibilante, inflamación repentina de la cara o lengua, picor intenso o erupciones cutáneas graves con algún tratamiento previo por IEC o si usted o si algún miembro de su familia ha tenido estos síntomas en cualquier otra circunstancia (angioedema).
- Si tiene diabetes o insuficiencia renal y le están tratando con un medicamento para bajar la presión arterial que contiene aliskiren,
- Si padece una enfermedad grave del hígado o sufre de encefalopatía hepática (trastornos neurológicos presentes en enfermedades del hígado).
- Si padece una enfermedad grave del riñón con disminución del aporte sanguíneo al riñón (estenosis de las arterias renales),
 - Si está recibiendo diálisis, o algún otro tipo de filtración de la sangre. Dependiendo de la máquina utilizada, puede que Preterax no sea adecuado para usted,
- Si tiene concentraciones anormalmente bajas de potasio en sangre.
- Si se sospecha que pueda tener una insuficiencia cardíaca descompensada no tratada (retención substancial de líquidos, dificultad respiratoria).
- Si está embarazada (ver "Embarazo y lactancia").
- Si está en período de lactancia,
- Si está siendo tratado con sacubitril/valsartán, un medicamento para la insuficiencia cardíaca (ver "Advertencias y precauciones" y "Toma de Preterax: con otros medicamentos").

Advertencias y precauciones

Informe a su médico antes de tomar Preterax:

- Si padece estenosis aórtica (estrechamiento de la arteria principal que alimenta el corazón) o cardiomiopatía hipertrófica (enfermedad del músculo cardíaco) o estenosis de la arteria renal (estrechamiento de la arteria renal),
- Si padece insuficiencia cardíaca o cualquier otro problema de corazón,
- Si padece problemas del riñón o acude a diálisis,
- Si tiene aumentados anormalmente los niveles de una hormona llamada aldosterona en su sangre (aldosteronismo primario),
- Si padece problemas del hígado,
- Si sufre una enfermedad del colágeno (enfermedad de la piel) como un lupus eritematoso sistémico o escleroderma,
- Si padece aterosclerosis (estrechamiento de las arterias),
- Si padece hiperparatiroidismo (hiperactividad de la glándula paratiroidea),
- Si tiene gota,
- Si tiene diabetes,
- Si está siguiendo una dieta baja en sal o si utiliza sustitutos de la sal que contengan potasio,
- Si está tomando litio o diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, triamtereno) o suplementos de potasio, ya que debe evitarse el uso simultáneo con Preterax (ver "**Toma de otros medicamentos**"),
- Si es un paciente de edad avanzada,
- Si ha tenido reacciones de fotosensibilidad,

IF-2019-110935922-APN-DGA#ANMAT

- Si tiene reacciones alérgicas graves con inflamación de la cara, labios, boca, lengua o garganta que pueden causar dificultad al tragar o respirar (angioedema). Esto puede aparecer en cualquier momento durante el tratamiento. Si usted desarrolla estos síntomas, interrumpa el tratamiento y contacte con su médico inmediatamente.
- Si está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta (hipertensión):
 - un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA) (también conocidos como "sartanes" - por ejemplo, valsartán, telmisartán, irbesartán), en particular si sufre problemas renales relacionados con la diabetes
 - aliskiren.

Puede que su médico le controle la función renal, la presión arterial y los niveles de electrolitos en la sangre (por ejemplo, potasio), a intervalos regulares.

Ver también la información en la sección "No tome Preterax".

- si es de procedencia negra, ya que puede tener mayor riesgo de angioedema y este medicamento puede ser menos eficaz para disminuir su tensión arterial que en pacientes que no son de raza negra,
- si es un paciente dializado por hemodiálisis con membranas de alto flujo,
- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos, el riesgo de angioedema aumenta:
 - racecadotril (utilizado para el tratamiento de la diarrea),
 - sirolimus, everolimus, temsirolimus y otros medicamentos pertenecientes a la clase llamada "inhibidores mTor" por su sigla en inglés: mammalian Target of Rapamycin - diana de rapamicina en células de mamífero (utilizados para evitar el rechazo en trasplante de órganos).
 - sacubitril (disponible como asociación a dosis fijas con valsartán), utilizado para tratar la insuficiencia cardiaca a largo plazo.

Angioedema

En pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo Preterax 2,5 mg, se ha notificado angioedema (reacción alérgica grave con hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta con dificultad para tragar o respirar). Esto puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Si usted desarrolla dichos síntomas, debe interrumpir el tratamiento con Preterax 2,5 mg y acudir al médico inmediatamente. Ver también la sección 4.

Debe informar a su médico si cree que está o puede estar embarazada. Preterax no se recomienda en el comienzo del embarazo y no debe ser administrado si está embarazada de más de 3 meses ya que pudiera afectar gravemente a su niño en caso de su uso (ver "Embarazo y Lactancia").

También informe a su médico si toma Preterax y

- Va a someterse a una anestesia y/o cirugía,
- Si ha sufrido recientemente de diarrea o vómitos, o está deshidratado,
- Si va a someterse a diálisis o a una aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (eliminación del colesterol de su sangre mediante una máquina),
- Si va a recibir un tratamiento de desensibilización para reducir los efectos de una alergia a las picaduras de abejas o avispas,
- Si va a someterse a alguna prueba médica que requiera la inyectar un agente de contraste yodado (una sustancia que permite que órganos como el riñón o el estómago sean visibles con rayos-X).

IF-2019-110935922-APN-DGA#ANMAT

Dr. Sabetella
M.N. 14763
Directora Técnica
Servier Argentina S.A.

- si tiene alteraciones en su visión o dolor en uno de sus ojos mientras toma Preterax. Esto puede ser un signo de que usted está desarrollando glaucoma, un aumento de la presión en su(s) ojo(s). Debe interrumpir el tratamiento con Preterax y buscar atención médica.

Los deportistas deben saber que Preterax contiene un principio activo (indapamida) que puede dar positivo en un control de dopaje.

Niños y adolescentes: Preterax no debe administrarse a niños ni adolescentes.

Toma de otros medicamentos:

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Debe evitar tomar Preterax con:

- litio (utilizado para tratar la manía o la depresión).
- aliskirén (medicamento utilizado para tratar la hipertensión) si usted no padece diabetes ni problemas de riñón,
- diuréticos ahorradores de potasio (por ej., triamtereno, amilorida), sales de potasio, otros medicamentos que pueden aumentar el potasio en su cuerpo (como la heparina y el cotrimoxazol, también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol),
- estramustina (utilizado en el tratamiento del cáncer),
- otros fármacos utilizados para el tratamiento de la presión arterial alta: inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina.

El tratamiento con Preterax puede verse afectado por otros medicamentos. Puede que su médico deba modificar su dosis y/o tomar otras precauciones. Asegúrese de informar a su médico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos, ya que puede precisar un cuidado especial:

- otros medicamentos para el tratamiento de la hipertensión arterial. incluyendo antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA), aliskiren (ver también la información en la sección "No tome Preterax" y "Tenga especial cuidado con Preterax"), o diuréticos (medicamentos que aumentan la cantidad de orina producida por los riñones),
- fármacos ahorradores de potasio utilizados en el tratamiento de insuficiencia cardiaca: eplerenona y espironolactona a dosis entre 12,5 mg y 50 mg al día,
- medicamentos que son utilizados de forma frecuente para el tratamiento de la diarrea (racecadotril) o para prevenir el rechazo del trasplante de órganos (sirolimus, everolimus, temsirolimus y otros medicamentos pertenecientes a la clase llamada "inhibidores de mTor"). Ver sección "Advertencias y precauciones",
- sacubitril/valsartán (utilizado para tratar la insuficiencia cardiaca a largo plazo). Ver las secciones "No tome Preterax" y "Advertencias y precauciones",
- medicamentos anestésicos,
- agente de contraste yodado,
- moxifloxacino, esparfloxacino (antibióticos: medicamentos utilizados para tratar infecciones),
- metadona (utilizado para el tratamiento de la adicción),
- procainamida (para el tratamiento del ritmo cardíaco irregular).
- alopurinol (para el tratamiento de la gota).
- Mizolastina, terfenadina o astemizol (antihistamínicos para la rinitis alérgica primaveral o alergias).

IF-2019-110935922-APN-DGA#ANMAT

116

- corticoesteroides utilizados para tratar diferentes trastornos incluyendo asma grave y artritis reumatoide.
- inmunosupresores utilizados para el tratamiento de trastornos autoinmunes o después de un trasplante para evitar un rechazo (por ej., ciclosporina, tacrolimus).
- eritromicina inyectable (un antibiótico).
- halofantrina (utilizado para tratar algunos tipos de malaria).
- pentamidina (utilizado para el tratamiento de la neumonía).
- inyección de oro (utilizada para tratar la poliartritis reumatoide).
- vincamina (utilizado para el tratamiento de alteraciones cognitivas sintomáticas en ancianos en particular los trastornos de la memoria).
- bepridil (utilizado para el tratamiento de angina de pecho).
- sultoprida (para el tratamiento de la psicosis).
- medicamentos para trastornos del ritmo cardiaco (por ej. quinidina, hidroquinidina, disopiramida, amiodarona, sotalol).
- cisaprida, difemanilo (utilizados para el tratamiento de problemas gastrointestinales),
- digoxina u otros glucósidos cardíacos (para el tratamiento de problemas del corazón).
- baclofeno (para el tratamiento de la rigidez muscular que sucede en enfermedades como la esclerosis múltiple).
- medicamentos para el tratamiento de la diabetes como la insulina o metformina o gliptinas.
- calcio, incluyendo los suplementos de calcio.
- laxantes estimulantes (por ej., sena).
- antiinflamatorios no esteroideos (por ej., ibuprofeno) o dosis altas de salicilatos (por ej., ácido acetilsalicílico).
- anfotericina B inyectable (para el tratamiento de una infección de hongos grave).
- medicamentos para tratar problemas mentales como depresión, ansiedad, esquizofrenia. (por ej. antidepresivos tricíclicos, neurolépticos).
- tetracosactida (para el tratamiento de la enfermedad de Crohn).
- trimetoprima (para el tratamiento de infecciones),
- vasodilatadores incluyendo nitratos (medicamentos para hacer los vasos sanguíneos más anchos),
- medicamentos utilizados para el tratamiento de la tensión arterial baja, shock o asma (p. ej. efedrina, noradrenalina o adrenalina).

Toma de Preterax con alimentos y bebidas

Se aconseja tomar Preterax antes de una comida.

Embarazo y lactancia:

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

Debe informar a su médico si cree que está o puede estar embarazada. Su médico le recomendará dejar de tomar Preterax antes de quedar embarazada o tan pronto como sepa que está embarazada.

No se aconseja el uso de Preterax al principio del embarazo y no debe tomarse después del tercer mes de embarazo, ya que puede causar un daño grave a su hijo.

Lactancia

Informe a su médico si está en periodo de lactancia o si está al comenzar una lactancia. Preterax está contraindicado para madres en periodo de lactancia y su médico puede elegir otro tratamiento para usted si desea dar de mamar a su hijo, especialmente si el bebé es recién nacido o prematuro. Consulte a su médico inmediatamente.

Nayla Stabatena
Directora Técnica
Servier Argentina S.A.
5

IF-2019-110935922-APN-DGA#ANMAT

Conducción y uso de máquinas:

Generalmente, Preterax no afecta a la vigilancia, pero debido a la bajada de tensión arterial, algunos pacientes pueden notar diferentes reacciones tales como mareos o debilidad. Si le ocurre lo anterior, su capacidad para conducir o usar maquinaria puede verse alterada.

Preterax contiene lactosa monohidratada:

Si se le ha informado que presenta una intolerancia a ciertos azúcares, contacte a su médico antes de tomar este medicamento.

Preterax contiene sodio:

Preterax contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, es esencialmente "exento de sodio".

3. ¿Cómo tomar Preterax?

Siga exactamente las instrucciones de administración indicadas por su médico. La dosis normal es un comprimido una vez al día. Su médico puede decidir aumentar la dosis a 2 comprimidos al día o modificar la pauta posológica si usted padece una insuficiencia renal. Tome su comprimido preferentemente por la mañana y antes del desayuno. Trague el comprimido entero con la ayuda de un vaso de agua.

Si toma más Preterax del que debe:

Consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico.

Si ingiere demasiados comprimidos, contacte inmediatamente con su médico o acuda al servicio de urgencias de su hospital más cercano. El síntoma más frecuente en caso de sobredosis es la disminución de la presión arterial. Si se produce una disminución de la presión arterial importante (asociada con náuseas, vómitos, calambres, mareo, somnolencia, estados de confusión, cambios en la cantidad de orina producida por los riñones), puede resultar beneficioso acostarse con las piernas levantadas.

Si olvidó tomar Preterax:

Es importante tomar este medicamento cada día ya que un tratamiento regular es más eficaz. Sin embargo, si olvidó tomar una dosis de Preterax tome la siguiente dosis a la hora habitual al día siguiente.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Preterax:

Como el tratamiento para la hipertensión arterial normalmente es de por vida, debe hablar con su médico antes de dejar de tomar este medicamento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Preterax puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si experimenta alguno de los siguientes síntomas deje de tomar y contacte inmediatamente a su médico:

IF-2019-110935922-APN-DGA#ANMAT

- fuertes mareos o desmayos debido a la tensión arterial baja (Frecuentes) (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas),
- broncoespasmo (opresión en el pecho, falta de aliento o dificultad para respirar) (Poco frecuente) (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas),
- hinchazón de la cara, los labios, la boca, la lengua o la garganta, dificultad respiratoria (angioedema) (Ver sección 2 "Advertencias y precauciones") (Poco frecuentes) (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas),
- reacciones graves de la piel que incluyen eritema multiforme (erupción cutánea que a menudo comienza con manchas rojas que pican en la cara, brazos o piernas) o erupción cutánea intensa, habones, enrojecimiento de la piel por todo el cuerpo, picor intenso, formación de ampollas, descamación e inflamación de la piel, inflamación de las membranas mucosas (síndrome de Stevens Johnson) u otras reacciones alérgicas) (Muy raras) (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas),
- trastornos cardiovasculares (latido cardíaco irregular, angina de pecho (dolor en el pecho, en la mandíbula y en la espalda, producidos por el esfuerzo físico), infarto de miocardio) (Muy raras) (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas),
- debilidad de brazos o piernas, o problemas en el habla que podrían ser señal de un posible ictus (Muy raras) (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas),
- inflamación del páncreas que puede causar intenso dolor abdominal y de espalda acompañado de gran sensación de malestar (Muy raras) (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas),
- coloración amarillenta de la piel o de los ojos (ictericia) que podría ser una señal de hepatitis (Muy raras) (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas),
- latido cardíaco irregular con amenaza vital (Frecuencia no conocida),
- enfermedad del cerebro causada por una enfermedad del hígado (encefalopatía hepática) (Frecuencia no conocida).

En orden decreciente de frecuencia, los efectos secundarios pueden incluir:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Reacciones cutáneas en personas predispuestas a reacciones alérgicas y asmáticas, dolor de cabeza, mareo, vértigo, hormigueo, alteraciones de la vista, acúfenos (sensación de ruidos en los oídos), tos, dificultad para respirar (disnea), trastornos digestivos (náuseas, vómitos, dolor abdominal, alteraciones del gusto, dispepsia o dificultad para la digestión, diarrea, estreñimiento), reacciones alérgicas (como erupciones cutáneas, picor), calambres musculares, sensación de cansancio.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Cambios de humor, trastornos del sueño, urticaria, púrpura (puntos rojos en la piel), formación de ampollas, trastornos del riñón, impotencia, transpiración, un exceso de eosinófilos (un tipo de células blancas sanguíneas), cambios en los parámetros de laboratorio: aumento de los niveles sanguíneos de potasio reversible al suspender el tratamiento, descenso de los niveles sanguíneos de sodio, somnolencia, desmayo, palpitaciones (sentir los latidos del corazón), taquicardia (latido del corazón rápido), hipoglucemia (niveles muy bajos de azúcar en sangre) en los pacientes diabéticos, vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos), boca seca, reacciones de fotosensibilidad (aumento de la sensibilidad de la piel al sol), artralgia (dolor de las articulaciones), mialgia (dolor muscular), dolor en el pecho, sensación de malestar, edema periférico, fiebre, elevación de la urea sanguínea, elevación de la creatinina en sangre, caída.

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas):

Nayla Sabbatella
M.N. 14763
IF-2019-110935922-APN-DGA#ANMAT
Servier Argentina S.A.

IF-2019-110935922-APN-DGA#ANMAT

- Empeoramiento de la psoriasis, cambios en los resultados analíticos: aumento del nivel de enzimas hepáticas, nivel alto de bilirrubina sérica, fatiga.

Muy raras (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas):

- Confusión, neumonía eosinofílica (un tipo raro de neumonía), rinitis (nariz tupidada o flujo nasal), problemas graves de riñón, cambio en los valores sanguíneos como descenso del número de células blancas y rojas sanguíneas, descenso de la hemoglobina, descenso en el número de plaquetas, aumento de los niveles de calcio en sangre, función anormal del hígado.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles):

- Trazado anormal del ECG cardiaco, cambios en los parámetros sanguíneos: niveles bajos de potasio, niveles altos de ácido úrico y de azúcar en la sangre, cortedad de la vista (miopía), visión borrosa, alteraciones visuales, cambio de color, entumecimiento y dolor en dedos de manos o pies (fenómeno de Raynaud). Si sufre un lupus eritematoso sistémico (un tipo de enfermedad del colágeno) puede agravarse.

Pueden aparecer trastornos del riñón, del hígado o del páncreas y modificaciones en los parámetros biológicos (análisis de sangre). Su médico puede necesitar prescribirle análisis de sangre para controlar su estado.

Orina concentrada (de color oscuro), náuseas o vómitos, calambres musculares, confusión y convulsiones que pueden ser explicados por una secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH) pueden ocurrir con inhibidores de la ECA. Si desarrolla estos síntomas, contacte con su médico lo antes posible.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Preterax

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Preterax después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. Conservar a temperatura no mayor de 30° C y en su envase original perfectamente cerrado.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Información adicional

Aspecto de Preterax: Los comprimidos recubiertos de Preterax son blancos, con forma de bastón y con una ranura central en ambas caras. Un comprimido recubierto con película contiene 2,5 mg de perindopril arginina y 0,625 mg de indapamida. La ranura no debe utilizarse para fraccionar el comprimido.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 47.504

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie - Francia

Representante e Importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. Castaños 3222- (C1406IHS) Capital Federal

Tel: 0800-777-SERVIER (7378437)

www.servier.com.ar

Directora Técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.

Última revisión: Fecha de aprobación ANMAT

Nayla Sabbatella
M.N. 14763
Directora Técnica

IF-2019-110935922-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-109937784 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.11 20:26:37 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.11 20:26:38 -03:00

284

Proyecto de prospecto

PRETERAX 10 ® / PERINDOPRIL – INDAPAMIDA
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
Industria Irlandesa

Este medicamento es libre de gluten

COMPOSICIÓN

Cada comprimido contiene

Perindopril arginina 10 mg. (Equivale a 6,79 mg de Perindopril base), Indapamida 2,5 mg.

Excipientes: Lactosa monohidrato; Maltodextrina; Sílice coloidal anhidra; glicolato sódico de almidón; Glicerol; Hipromelosa; Macrogol 6000; Estearato de magnesio, Dióxido de titanio.

INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial, en pacientes cuya presión ya se está controlando con perindopril e indapamida de forma simultánea y con la misma posología.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Preterax 10 es la asociación del perindopril, sal de arginina, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, y de la indapamida, un diurético clorosulfonamida. Sus propiedades farmacológicas derivan de las debidas de cada uno de los componentes considerados por separado, añadidas a las debidas a la acción aditiva de los dos productos asociados.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Grupo Fármaco terapéutico: perindopril y diuréticos.

Código ATC: C09BA04.

Preterax 10 es una combinación de Perindopril Arginina, un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina, y de Indapamida, un diurético clorosulfonamida; sus propiedades farmacológicas derivan de cada uno de sus componentes considerados por separado, añadidas a la acción aditiva de los dos componentes asociados.

Mecanismo de acción

Relacionado con Perindopril:

Es un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) que transforma la angiotensina I en angiotensina II, sustancia vasoconstrictora que al mismo tiempo estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal y la degradación de la bradiquinina en heptapéptidos inactivos.

Sus efectos son:

- Disminución de la secreción de aldosterona,
- Aumento de la actividad de la renina plasmática con eliminación de retrocontrol negativo ejercido por la aldosterona,
- Disminución de las resistencias periféricas totales con acción sobre el territorio muscular y renal sin que dicha disminución se acompañe de retención hidrosalina o taquicardia refleja cuando se administra de forma prolongada.

La acción antihipertensiva del perindopril se manifiesta también en los pacientes con concentración de renina baja o normal.

El perindopril actúa por medio de su metabolito activo, el perindoprilato, mientras que otros metabolitos son inactivos.

Reduce el trabajo del corazón:

Nayla Sabbatella
M.N. 14763
Directora Técnica
Servier Argentina S.A.

IF-2019-110937766-APN-DGA#ANMAT

- por efecto vasodilatador venoso, probablemente debido a una modificación del metabolismo de las prostaglandinas: disminución de la precarga,
- por disminución de las resistencias periféricas totales: disminución de la poscarga.

Los estudios realizados en pacientes con insuficiencia cardíaca han puesto de relieve:

- una disminución de las presiones de llenado de ambos ventrículos,
- una disminución de las resistencias vasculares periféricas totales,
- un aumento del gasto cardíaco y una mejoría del índice cardíaco,
- un incremento del flujo sanguíneo regional en el músculo.

Asimismo, también una mejoría en las pruebas de esfuerzo.

Relacionado con Indapamida:

La indapamida es un derivado sulfamídico con un núcleo indol, relacionado con los diuréticos tiazídicos desde el punto de vista farmacológico, y que actúa inhibiendo la reabsorción de sodio en el segmento cortical de dilución. Este fármaco aumenta la excreción urinaria de sodio y cloruros y, en menor grado, la excreción de potasio y magnesio, incrementando la diuresis y ejerciendo una acción antihipertensiva.

Efectos farmacodinámicos

Relacionadas con Preterax 10:

En el hipertenso, sin tener en cuenta la edad, ejerce un efecto antihipertensivo dependiente de la dosis sobre las presiones arteriales diastólicas y sistólicas en decúbito y de pie.

En el estudio PÍCXEL, los pacientes hipertensos con HVI (definido como Índice de masa ventricular izquierda (IMVI) mayor a 120g/m² en hombres y a 100g/m² en mujeres) se asignaron de forma aleatoria a 2 grupos: perindopril tert butilamina 2 mg (2,5 mg de perindopril arginina) e indapamida 0,625 mg, o bien enalapril 10 mg en una toma diaria durante un año de tratamiento.

La dosis se adaptó en función del control de la presión arterial, hasta perindopril tert butilamina 8 mg (10mg de perindopril arginina) e indapamida 2,5 mg, y enalapril 40 mg, en una toma diaria.

Sólo el 34% de los individuos mantuvo el tratamiento con perindopril tert butilamina 2 mg (2,5 mg de perindopril arginina) e indapamida 0,625 mg, frente al 20% con enalapril 10 mg.

Al final del tratamiento, el IMVI había disminuido considerablemente más en el grupo tratado con perindopril e Indapamida (-10,1 g/m²) que en el grupo enalapril (-1,1 g/m²) en la población total de los pacientes aleatorizados.

La diferencia de variación del IMVI entre ambos grupos fue de -8,3 g/m² (IC95%: -11,5 -5,0; p=menor 0,0001).

Se alcanzó el mejor efecto sobre el IMVI con dosis de 8 mg de perindopril (10 mg de perindopril arginina) y 2,5 mg de indapamida.

Respecto de la presión arterial, las diferencias medias estimadas entre ambos grupos de la población aleatorizada fueron de -5,8 mm de Hg (CI 95%: -7,9, -3,7; p = menor 0,0001) para la presión arterial sistólica, y -2,3 mm de Hg (CI 95%: -3,6, -0,9; p = 0,0004) para la presión arterial diastólica respectivamente, a favor del grupo tratado con perindopril e indapamida.

Relacionadas con Perindopril:

Perindopril es activo en todos los estadios de la hipertensión arterial: leve, moderada o severa; se observa una reducción de las presiones arteriales sistólica y diastólica, tanto en decúbito como de pie.

La actividad antihipertensiva es máxima entre 4 y 6 horas después de una toma única y se mantiene como mínimo durante 24 horas.

El bloqueo residual de la enzima convertidora a las 24 horas está aumentado: se sitúa alrededor del 80%.

En los pacientes que responden, la tensión arterial se normaliza al cabo de un mes de tratamiento y se mantiene sin taquifilaxia.

La interrupción del tratamiento no se acompaña de efecto rebote de la hipertensión arterial.

El perindopril posee propiedades vasodilatadoras y de restablecimiento de la elasticidad de los grandes troncos arteriales, corrige los cambios histomorfométricos de las arterias de resistencia y disminuye la hipertrofia ventricular izquierda.

En caso de necesidad, la adición de un diurético tiazídico produce una sinergia de tipo aditivo.

La asociación de un inhibidor de la enzima convertidora y de un diurético tiazídico disminuye el riesgo de hipopotasemia inducida por el diurético solo.

Relacionadas con Indapamida:

La indapamida, en monoterapia, ejerce un efecto antihipertensivo que se prolonga durante 24 horas. Este efecto aparece a dosis a las cuales las propiedades diuréticas son mínimas.

Su actividad antihipertensiva está relacionada con una mejoría de la distensibilidad arterial y con una disminución de las resistencias vasculares periféricas totales y arteriolares.

Este medicamento reduce la hipertrofia ventricular izquierda.

Por encima de una cierta dosis, se alcanza una meseta de efecto antihipertensivo con los diuréticos tiazídicos y los fármacos relacionados, mientras que los efectos adversos continúan aumentando. En caso de que el tratamiento no resulte eficaz, no hay que aumentar la dosis.

Por otro lado, se ha demostrado en el hipertenso que la indapamida a corto, medio y largo plazo:

- no afecta al metabolismo lipídico: triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL,
- no afecta al metabolismo de los carbohidratos, incluso en pacientes hipertensos diabéticos.

Datos de ensayos clínicos del bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Dos grandes estudios 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)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia.

Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

Nayla Sabbateila
 M.N. 14763
 Directora Técnica
 Servier Argentina S.A.

IF-2019-110937766-APN-DGA#ANMAT

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

Población pediátrica

No existen datos disponibles con Preterax 10 mg en niños.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Relacionadas con Preterax 10:

La administración de la asociación Perindopril / Indapamida no modifica los parámetros farmacocinéticos con relación a su administración por separado.

Relacionadas con Perindopril:

Absorción y disponibilidad:

Por vía oral, el perindopril se absorbe rápidamente y alcanza la concentración máxima en 1 hora. La semivida plasmática de perindopril es de 1 hora.

Dado que la ingesta de alimentos disminuye la conversión a perindoprilato, y por tanto la biodisponibilidad, el perindopril debe administrarse por vía oral en una sola toma al día por la mañana antes del desayuno.

Distribución

El volumen de distribución es aproximadamente de 0,2 l/kg para perindoprilato libre. La unión del perindoprilato a proteínas plasmáticas es del 20 %, principalmente a la enzima convertidora de angiotensina, pero depende de la concentración.

Biotransformación

El perindopril es un profármaco. La biodisponibilidad metabolito activo, perindoprilato, es del 27%. Además del perindoprilato activo, el perindopril produce cinco metabolitos inactivos. La concentración plasmática máxima de perindoprilato se alcanza a las 3 ó 4 horas.

Eliminación

El perindoprilato se elimina por la orina y la semivida terminal de la fracción libre es de aproximadamente 17 horas, lo que permite alcanzar el estado de equilibrio a los 4 días.

Linealidad/no linealidad

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

Poblaciones especialesPacientes de edad avanzada

La eliminación del perindoprilato es más lenta en ancianos y también en enfermos con insuficiencia cardíaca o renal.

Insuficiencia renal

En insuficiencia renal es deseable un ajuste de dosis dependiendo del grado de insuficiencia (aclaramiento de creatinina).

En caso de diálisis

La eliminación del perindoprilato en la diálisis es de 70 ml/min.

Cirrosis

En el paciente cirrótico, la cinética del perindopril varía: la eliminación hepática de la molécula original disminuye a la mitad. Sin embargo, la cantidad de perindoprilato formado no disminuye, por lo cual no se necesita ningún ajuste de la dosis.

Relacionadas con Indapamida:Absorción

Se absorbe con rapidez y en su totalidad en el tracto digestivo. La concentración plasmática máxima se alcanza a la hora de la toma oral.

Distribución

La unión a las proteínas plasmáticas es del 79%.

Biotransformación y eliminación

La vida media oscila entre 14 y 24 horas (media de 18 horas). Las administraciones reiteradas no provocan acumulación. La eliminación es esencialmente urinaria (70% de la dosis) y fecal (22%) en forma de metabolitos inactivos.

Poblaciones especialesInsuficiencia renal

Los parámetros farmacocinéticos no varían en pacientes con insuficiencia renal.

DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

La asociación presenta una toxicidad ligeramente mayor que la de sus componentes. Las manifestaciones renales no parecen potenciarse en la rata. No obstante, la asociación produjo toxicidad gastrointestinal en el perro y pareció aumentar los efectos tóxicos maternos en la rata (con relación al perindopril).

Sin embargo, estos efectos adversos se manifiestan con niveles de dosis correspondientes a un margen de seguridad muy marcado en comparación con a los utilizados en terapéutica.

Los estudios de toxicidad reproductiva no han mostrado efecto embriotóxico ni teratogénico ni afectación de la fertilidad.

Relacionados con Perindopril:

En estudios de toxicidad crónica (ratas y monos), el órgano blanco fue el riñón, con daño reversible.

No se observó mutagenicidad en estudios *in vitro* o *in vivo*.

Estudios de toxicología reproductiva (en ratas, ratones, conejos y monos) no mostraron signos de embriotoxicidad o teratogenicidad. De todos modos, los IECAs como clase han mostrado una inducción de efectos adversos en el desarrollo fetal tardío, resultando en muerte fetal, y efectos congénitos en roedores y conejos: se observaron lesiones renales e incremento de las muertes peri y post natales.

Mayla Sabbatella
M.N. 14763
Directora Técnica

IF-2019-110937766-APN-DGA#ANMAT

La fertilidad no se vio alterada en las ratas macho o hembra.
No se observó carcinogenicidad en estudios a largo plazo en ratas y ratones.

Relacionados con Indapamida:

A altas dosis administradas oralmente a diferentes especies animales (40 a 8000 veces la dosis terapéutica) se ha observado una exacerbación de las propiedades diuréticas de la indapamida. Los síntomas principales de envenenamiento durante los estudios de toxicidad aguda con indapamida intravenosa o intraperitoneal se relacionaron con la acción farmacológica de la indapamida, por ejemplo bradipnea y vasodilatación periférica.

Los estudios de toxicidad para la reproducción no mostraron embriotoxicidad ni teratogenicidad, y la fertilidad no se vio alterada.

En estudios específicos, la indapamida no demostró propiedades mutagénicas ni carcinogénicas.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral. Posología según indicación médica.

Un comprimido de Preterax 10 en una sola toma diaria por la mañana, antes del desayuno.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada: en este grupo etario, la creatininemia debe ajustarse en función de la edad, el peso y el sexo. Los pacientes mayores pueden ser tratados si la función renal es normal y luego de considerar la respuesta de la presión arterial.

La práctica médica normal incluye control periódico de la creatinina y del potasio.

Pacientes con insuficiencia hepática: en caso de insuficiencia hepática grave, el tratamiento está contraindicado. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, no es necesario modificar la dosis.

Población pediátrica:

No se ha establecido la eficacia y seguridad de perindopril, solo o en combinación, por lo que Preterax no debe utilizarse en niños y adolescentes.

CONTRAINDICACIONES

Relacionadas con PRETERAX 10:

Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes.

Debido a la falta de suficiente experiencia terapéutica, PRETERAX 10, no debe utilizarse en:

Pacientes dializados.

Pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada no tratada.

Relacionadas con Perindopril:

Hipersensibilidad al perindopril o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

Antecedentes de angioedema (edema de Quincke) relacionados con la toma de un IECA.

Angioedema idiopático / hereditario.

Segundo y tercer trimestres de embarazo.

Uso concomitante de PRETERAX 10 con medicamentos con aliskirén en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver: "Interacciones medicamentosas" y "Acción Farmacológica")

Uso concomitante con sacubitril/valsartán (ver las secciones 4.4 y 4.5)

Tratamientos extracorpóreos que implican el contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente (ver "Interacciones medicamentosas")

Estenosis bilateral significativa de las arterias renales o estenosis de la arteria del único riñón funcional (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Relacionadas con Indapamida:

Hipersensibilidad a indapamida o a cualquier otra sulfonamida.
Insuficiencia renal grave y moderada (aclaramiento de creatinina por debajo de 60 ml/min).
Encefalopatía hepática.
Insuficiencia hepática grave.
Hipopotasemia.
Como regla general, es desaconsejable utilizar este medicamento en combinación con fármacos antiarrítmicos que produzcan torsión de punta.
Lactancia.

ADVERTENCIAS

Comunes al Perindopril y a la Indapamida

Litio:

La combinación de litio con la asociación de perindopril e indapamida no está generalmente recomendada.

Relacionadas con Perindopril:

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

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén. Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, esta solo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio:

La combinación de perindopril con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio no está generalmente recomendada (ver "Interacciones medicamentosas")

Neutropenia / agranulocitosis/trombocitopenia/anemia:

En pacientes que reciben inhibidores de la ECA se ha reportado neutropenia / agranulocitosis, trombocitopenia y anemia. Raramente se ha observado neutropenia en pacientes con función renal normal y sin otros factores de complicación. Perindopril debe usarse con extrema precaución en pacientes con enfermedad de colágeno vascular, con terapia inmunosupresora, en tratamiento con allopurinol o procainamida, o una combinación de estos factores de complicación, en especial si ya existe una función renal deteriorada. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones serias que en algunos casos no respondieron a una terapia intensa con antibióticos. Si se usa perindopril en dichos pacientes, se recomienda el monitoreo periódico de los recuentos de glóbulos blancos y se les deberá indicar a los pacientes que deben notificar cualquier signo de infección (por ej. dolor de garganta, fiebre) (Ver "Interacciones medicamentosas" y "Reacciones adversas").

IF-2019-110937766-APN-DGA#ANMAT
Nayla Sabbatella
M.N. 14763
Directora General
Servier Argentina S.A.
7 de 18

Hipertensión renovascular:

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

Hipersensibilidad / edema angioneurótico:

Raramente se ha reportado edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, incluyendo perindopril (Ver "Reacciones adversas"). Esto puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. En tales casos se deberá discontinuar perindopril rápidamente y se deberá comenzar el monitoreo adecuado para asegurar la completa resolución de los síntomas antes de dar de alta al paciente. En los casos en que el edema sólo afectó a la cara y los labios, esta situación por lo general se resolvió sin tratamiento, aunque los antihistamínicos fueron útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema asociado a un edema de laringe puede ser fatal. Cuando afecta la lengua, la glotis o la laringe puede producirse una obstrucción de las vías respiratorias; debe administrarse rápidamente una inyección subcutánea de adrenalina (0,3 ml a 0,5 ml), y aplicar otras medidas adecuadas que liberen las vías respiratorias.

La frecuencia de angioedemas es más elevada en pacientes de raza negra en comparación con los de otras razas.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionada con la toma de inhibidores de la ECA tienen un mayor riesgo de angioedema cuando reciben un inhibidor de la ECA.

El angioedema intestinal ha sido reportado raramente en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos no hubo angioedema facial anterior y los niveles de esterasa C-1 fueron normales. El diagnóstico se realizó mediante escáner abdominal, ecografía o cirugía, y los síntomas se resolvieron luego de interrumpir el inhibidor de la ECA. El angioedema de intestino deberá incluirse en el diagnóstico diferencial de pacientes que están tomando inhibidores de la ECA y presentan dolor abdominal.

La combinación de perindopril con sacubitril/valsartán está contraindicada debido al aumento de riesgo de angioedema (ver "Contraindicaciones"). El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar hasta 36 horas después de tomar la última dosis de perindopril. Si se interrumpe el tratamiento con sacubitril/valsartán, el tratamiento con perindopril no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitril/valsartán (ver "Contraindicaciones" e "Interacciones medicamentosas"). El uso concomitante con otros inhibidores de la endopeptidasa neutra (EPN) (por ejemplo, racecadotril) e IECAs también puede aumentar el riesgo de angioedema (ver "Interacciones medicamentosas"). Por lo tanto, se necesita una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo antes de iniciar el tratamiento con inhibidores de la EPN (por ejemplo, racecadotril) en pacientes tratados con perindopril.

Uso concomitante de inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus):

Pacientes tratados de forma concomitante con inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) pueden tener mayor riesgo de angioedema

238

(es decir, hinchazón de las vías respiratorias o lengua, con o sin afectación respiratoria).

Reacciones anafilácticas durante desensibilización:

Se han comunicado casos aislados de reacciones anafilactoides prolongadas con compromiso de vida del paciente mientras recibía IECAs durante tratamientos de desensibilización con veneno de himenópteros (abejas, avispas). Los IECAs deben utilizarse con precaución en pacientes alérgicos en tratamiento de desensibilización, y evitarse en aquellos que reciben inmunoterapia con venenos. Sin embargo, estas reacciones se pueden evitar mediante la retirada temporal del IECA, durante al menos 24 horas antes del tratamiento, en aquellos pacientes que requieren IECAs y desensibilización.

Reacciones anafilactoides durante la aféresis LDL:

Raramente, pacientes que reciben inhibidores de la ECA durante la aféresis de lipoproteína de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano han experimentado reacciones anafilactoides con riesgo de muerte. Estas reacciones pueden evitarse suspendiendo temporalmente la terapia con inhibidores de la ECA antes de cada aféresis.

Pacientes con hemodiálisis:

Se han reportado reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo (por ej. AN 69®) tratados de manera concomitante con un inhibidor de la ECA. En estos casos se deberá considerar el uso de un tipo diferente de membrana de diálisis u otro antihipertensivo.

Hiperaldosteronismo primario:

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

Embarazo: Los IEC no deben ser comenzados durante el embarazo. A no ser que el tratamiento con IEC sea considerado como esencial, se recomienda que las pacientes que planean un embarazo modifiquen su tratamiento antihipertensivo por un medicamento con un perfil de seguridad establecido durante el embarazo. En caso de diagnóstico de embarazo, el tratamiento por IEC debe ser suspendido inmediatamente y un tratamiento alternativo comenzado si necesario (ver "Contraindicaciones" y "Fertilidad, Embarazo y Lactancia").

Relacionadas con Indapamida:

Encefalopatía hepática:

En caso de afección hepática, los diuréticos tiazídicos y los fármacos relacionados pueden inducir encefalopatía hepática. En este caso, suspender inmediatamente la administración del diurético.

Fotosensibilidad:

Se han reportado casos de fotosensibilidad con diuréticos que contienen tiazida y relacionados. Si la reacción a la fotosensibilidad ocurre durante el tratamiento, se recomienda interrumpirlo. Si se considera necesario volver a administrar el diurético, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol o UVA artificial.

PRECAUCIONES DE EMPLEO

Comunes al Perindopril y a la Indapamida

Insuficiencia renal:

En caso de insuficiencia renal grave o moderada (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min.), el tratamiento está contraindicado.

Nayla Sabbatella
M.N. 14763
Directora Técnica
Servier Argentina S.A.

IF-2019-110937766-APN-DGA#ANMAT

En algunos hipertensos sin lesión renal previa aparente y cuya evaluación ponga de relieve una insuficiencia renal funcional, se interrumpirá el tratamiento y luego se iniciará de nuevo con una dosis reducida o bien con uno solo de los componentes.

En estos pacientes la práctica médica normal requiere un monitoreo periódico del potasio y de la creatinina después de 15 días de tratamiento, y luego cada 2 meses durante el periodo de estabilización terapéutica. Se ha comunicado insuficiencia renal principalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal.

Este medicamento no se recomienda en caso de estenosis de la arteria renal bilateral o con funcionamiento de un solo riñón.

Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico:

Existe riesgo de hipotensión repentina en caso de depleción sódica preexistente (en particular en individuos con estenosis de la arteria renal). Por tanto, se investigarán sistemáticamente los signos clínicos de desequilibrio hidroelectrolítico que puedan sobrevenir con motivo de un episodio intercurrente de diarrea o vómitos. En estos pacientes se monitorean de forma regular los electrolitos plasmáticos.

Una hipotensión importante puede necesitar la aplicación de una perfusión intravenosa de solución salina isotónica.

La hipotensión transitoria no es una contraindicación para proseguir el tratamiento. Reestablecida la volemia y con una presión arterial satisfactoria, es posible reanudar el tratamiento con una dosis reducida o bien con uno solo de los componentes.

Potasemia:

La asociación de perindopril e indapamida no excluye la aparición de hipopotasemia, sobre todo en pacientes diabéticos o con insuficiencia renal.

Como ocurre con todos los antihipertensivos en combinación con un diurético, es necesario controlar de manera regular el potasio plasmático.

Excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia a galactosa, con insuficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa (enfermedades hereditarias muy poco frecuentes) no deben tomar este medicamento.

Niveles de sodio

Preterax 10 contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente "exento de sodio".

Relacionadas con Perindopril:

Tos: Se ha descrito una tos seca al usar IECAs. Ésta se caracteriza por su persistencia, y su desaparición al suspender el tratamiento. Si aparece este síntoma, se debe tener en cuenta la etiología iatrogénica. En el caso en que la prescripción de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina sea indispensable, se considerará la continuación del tratamiento.

Niños y adolescentes:

No se ha establecido ni la eficacia ni la tolerancia del perindopril, solo o asociado, en niños y adolescentes.

Riesgo de hipotensión arterial y/o de insuficiencia renal (en caso de insuficiencia cardíaca, reducción hidrosalina, etc.): Se ha observado una estimulación pronunciada del sistema renina - angiotensina - aldosterona durante reducciones hidrosalinas importantes (dieta estricta baja en sal o tratamiento diurético prolongado), en pacientes con una presión arterial inicialmente baja, en caso de estenosis de la arteria renal, insuficiencia cardíaca congestiva o cirrosis ascítico-edematosa.

El bloqueo de este sistema por un IECA puede provocar, sobre todo tras la primera toma y en el transcurso de las dos primeras semanas de tratamiento, un descenso brusco de la presión arterial y/o una elevación de la creatinina plasmática que muestre una insuficiencia renal funcional. Esto puede desencadenarse de forma aguda, aunque raramente en cualquier momento del tratamiento.

En estos casos, el tratamiento debe iniciarse a una dosis menor y aumentarla progresivamente.

Pacientes de edad avanzada: Se debe valorar la función renal y la potasemia antes de comenzar el tratamiento. La dosis inicial se adaptará posteriormente en función de la respuesta de la presión arterial, especialmente si hay reducción hidrosalina, a fin de evitar una hipotensión repentina.

Pacientes con aterosclerosis diagnosticada: el riesgo de hipotensión es común a todos los pacientes, pero es necesario ser particularmente prudente con los que presentan cardiopatía isquémica o insuficiencia circulatoria cerebral, comenzando en estos casos el tratamiento con una dosis mas baja.

Hipertensión renovascular: el tratamiento de la hipertensión renovascular consiste en revascularización. Sin embargo, los IECAs pueden ser beneficiosos en los enfermos que padecen hipertensión renovascular y que están pendientes de una intervención quirúrgica correctora, o cuando dicha intervención no es posible.

El tratamiento con Preterax 10 no es adecuado para pacientes con estenosis de arteria renal conocida o sospechada ya que el tratamiento debería iniciarse en un contexto hospitalario en una dosis más baja de lo habitual.

Insuficiencia cardíaca/insuficiencia cardíaca grave: En los pacientes con insuficiencia cardíaca grave (estadio IV) o con diabetes insulínica (tendencia espontánea a la hiperpotasemia), el tratamiento con Preterax 10 no es apropiado, ya que el tratamiento debería iniciarse bajo supervisión médica con una dosis inicial reducida.

En pacientes hipertensos que padezcan insuficiencia coronaria no interrumpir el tratamiento con el beta-bloqueante; se debe agregar el IECA.

Pacientes diabéticos: En pacientes con diabetes mellitus insulínica (tendencia espontánea a la hiperpotasemia), el tratamiento se iniciará bajo supervisión médica con una dosis inicial reducida.

Los niveles de glucemia deben ser controlados durante el primer mes de tratamiento con un inhibidor de la IECA (Ver "Interacciones medicamentosas").

Diferencias étnicas:

El perindopril, al igual que el resto de los IECAs, supuestamente es menos eficaz para disminuir la presión arterial en pacientes de raza negra, pudiendo deberse a una mayor prevalencia de renina baja en estos casos.

Intervención quirúrgica:

En caso de anestesia, y sobre todo cuando el anestésico administrado es un fármaco con capacidad hipotensora, los IECAs pueden causar hipotensión, por lo que se recomienda suspender el tratamiento con IECAs de acción prolongada, como el perindopril, un día antes de la intervención quirúrgica, de ser posible.

Estenosis aórtica / cardiomiopatía hipertrófica: Los IECAs deben utilizarse con precaución en pacientes con una obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo.

Nayla Sabbatella
M.N. 14763
Directora Técnica
Servicio de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica

IF-2019-110937766-APN-DGA#ANMAT

Insuficiencia hepática: Rara vez los IECAs se han asociado con un síndrome que se inicia con una ictericia colestásica y evoluciona a una necrosis hepática fulminante y, en ocasiones, la muerte. No se comprende el mecanismo de este síndrome. Aquellos pacientes que estén tomando IECAs y que desarrollen ictericia o un aumento considerable de las enzimas hepáticas deben suspender el IECA y recibir seguimiento médico adecuado.

Hiperpotasemia: Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con IECA, incluido perindopril. Los factores de riesgo de desarrollar hiperpotasemia incluyen: insuficiencia renal, edad (mayor de 70 años) diabetes, episodios intercurrentes de deshidratación, descompensación cardiaca aguda, acidosis metabólica o aquellos en tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, eplerenona, triamtireno, amilorida), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio, u otros fármacos que aumenten la potasemia (heparina, otros inhibidores de ECA, antagonistas de la angiotensina II, ácido acetilsalicílico ≥ 3 g/día, inhibidores de la COX-2 y AINES no selectivos, agentes inmunosupresores tales como ciclosporina o tacrolimus, trimetoprima). 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 provocar arritmias graves que pueden, en ocasiones, ser mortales. Cuando se considere necesario el uso concomitante de los productos antes mencionados, debe realizarse con precaución y se recomienda la vigilancia periódica del potasio sérico.

Relacionadas con indapamida:

Equilibrio hidroelectrolítico:

Natremia: Debe controlarse al iniciar el tratamiento y luego a intervalos regulares. La disminución de la natremia puede ser inicialmente asintomática, por lo cual un control regular es indispensable. Dicho control debe ser más frecuente en ancianos y pacientes cirróticos (Ver "Reacciones adversas" y "Sobredosis"). Cualquier tratamiento diurético puede provocar una hiponatremia, de consecuencias a veces graves. La hiponatremia junto con hipovolemia puede causar deshidratación e hipotensión ortostática. La pérdida concomitante de iones cloruro puede llevar a una alcalosis metabólica compensatoria secundaria: la incidencia y el grado de este efecto son leves.

Potasemia: La reducción del potasio con hipopotasemia constituye el riesgo principal de los diuréticos tiazídicos y afines. Se debe prevenir el riesgo de aparición de hipopotasemia ($<3,4$ mmol/l) en algunas poblaciones de alto riesgo, como los ancianos y/o desnutridos, tanto si están o no polimedicados, los cirróticos con edemas y ascitis, los enfermos coronarios y los que presentan insuficiencia cardíaca.

En estos casos, la hipopotasemia aumenta la toxicidad cardíaca de los glucósidos cardíacos y el riesgo de trastornos del ritmo.

Los pacientes que presentan un intervalo QT prolongado, ya sea su origen congénito o iatrogénico, son también de riesgo. La hipopotasemia, así como la bradicardia, actúa como un factor que favorece la aparición de trastornos graves del ritmo, en particular torsiones de punta, potencialmente mortales.

En todos los casos, son necesarios controles más frecuentes de la potasemia. El primer control del potasio plasmático se debe efectuar durante la primera semana posterior al inicio del tratamiento.

Si se detecta una hipopotasemia, debe corregirse.

Calcemia: Los diuréticos tiazídicos y afines pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y provocar un aumento ligero y transitorio de la calcemia. Una hipercalcemia manifiesta puede estar relacionada con un hiperparatiroidismo no diagnosticado. En este caso, se debe interrumpir el tratamiento antes de investigar la función paratiroidea.

Glucemia: En los diabéticos, es importante controlar la glucemia, sobre todo en presencia de hipopotasemia.

Ácido úrico: En los pacientes hiperuricémicos, puede aumentar la tendencia a las crisis de gota.

Función renal y diuréticos:

Los diuréticos tiazídicos y afines son sólo totalmente eficaces cuando la función renal es normal o está ligeramente alterada (creatininemia inferior a valores del orden de 25 mg/l, es decir, 220 µmol/l para un adulto).

En pacientes de edad avanzada, se debe adaptar la creatininemia en función de la edad, del peso y del sexo del paciente, según la fórmula de Cockcroft:

$$\text{Clcr} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso}}{0,814 \times \text{creatininemia}}$$

edad expresada en años
peso en kg
creatininemia en µmol/l.

Esta fórmula es válida para un hombre anciano y se debe corregir para las mujeres, multiplicando el resultado por 0,85.

La hipovolemia, secundaria a la pérdida de agua y de sodio inducida por el diurético al principio del tratamiento, implica una reducción del filtrado glomerular. El resultado puede ser un aumento de la urea sanguínea y de la creatininemia. Esta insuficiencia renal transitoria no tiene consecuencias negativas en el paciente con función renal normal, pero puede agravar una insuficiencia renal previa.

Deportistas: Los deportistas deben saber que este medicamento contiene una sustancia activa que puede inducir una reacción positiva en las pruebas practicadas durante los controles "anti-doping".

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

Las sulfonamidas, o los derivados de sulfonamida, son medicamentos que pueden causar una reacción idiosincrática derivando en una miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado.

El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede llevar a una pérdida permanente de visión. El tratamiento principal es interrumpir la toma del medicamento lo más rápido posible. Puede ser necesario considerar una atención médica urgente o tratamientos quirúrgicos si la presión intraocular permanece descontrolada. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a la sulfonamida o a la penicilina.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Comunes al perindopril y la indapamida

Asociaciones desaconsejadas:

Litio: Durante la administración concomitante de litio con IECAs se han notificado aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad. No se recomienda el uso asociado de perindopril e indapamida con litio, pero si la asociación resulta necesaria, se deberá realizar un seguimiento cuidadoso de los niveles séricos de litio.

Asociaciones que requieren precauciones especiales de empleo:

Baclofeno: Aumento del efecto antihipertensivo. Monitorear la presión arterial y la función renal, y adaptar la posología del antihipertensivo si es necesario.

Nayla Sabbatella
M.N. 14763
Directora Técnica
Servier Argentina S.A.

IF-2019-110937766-APN-DGA#ANMAT

13 de 18

Antiinflamatorios no esteroides (incluido ácido acetilsalicílico a altas dosis): cuando los IECAs se administran simultáneamente con antiinflamatorios no esteroides (es decir ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatoria, inhibidores de la COX-2 y AINES no selectivos), puede tener lugar una reducción del efecto antihipertensivo. El uso concomitante de IECAs y AINES puede llevar a un riesgo mayor de empeoramiento de la función renal, incluyendo un posible fallo renal agudo, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con una deficiente función renal preexistente. La combinación debe ser administrada con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar suficientemente hidratados y debe considerarse un seguimiento de la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante y, posteriormente, de forma periódica.

Asociaciones a tener en cuenta:

Antidepresivos imipramínicos (tricíclicos), neurolépticos: Aumentan el efecto antihipertensivo y el riesgo de hipotensión ortostática (efecto aditivo).

Relacionadas con Perindopril:

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver Contraindicaciones; Advertencias y precauciones y Acción Farmacológica).

Medicamentos inductores de hiperpotasemia

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

Uso concomitante contraindicado:

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

Tratamientos extracorpóreos: Los tratamientos extracorpóreos que implican el contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente, como diálisis o hemofiltración con ciertas membranas de alto flujo (por ejemplo, membranas de poliacrilonitrilo) y aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano, están contraindicados debido al riesgo de reacciones anafilactoides (ver "Contraindicaciones"). Si se requiere este tratamiento, se debe considerar el uso de un tipo diferente de membrana de diálisis o una clase diferente de medicamento antihipertensivo.

Sacubitril/valsartán: El uso concomitante de perindopril con sacubitril/valsartán está contraindicado, ya que la inhibición simultánea de neprilisina y ECA puede aumentar el riesgo de angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar hasta 36 horas después de tomar la última dosis del tratamiento con perindopril. El tratamiento con perindopril no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitril/valsartán

(ver las secciones "Contraindicaciones" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Asociaciones desaconsejadas:

Aliskirén: 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 (ver sección 4.4).

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 (p. 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 (ver sección 4.4).

Estramustina: riesgo de aumento de reacciones adversas tales como edema angioneurótico (angioedema).

Cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol): Los pacientes que toman de forma concomitante cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol) pueden tener un mayor riesgo de hiperpotasemia (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Diuréticos ahorradores de potasio (triamtireno): Hiperpotasemia (potencialmente letal), particularmente en combinación con insuficiencia renal (efectos hiperpotasémicos aditivos). Se desaconseja la combinación de perindopril con los medicamentos citados (ver sección 4.4). No obstante, si estuviera indicado el uso concomitante, se administrarán con precaución y bajo frecuente supervisión del potasio sérico. Para el uso de espironolactona en insuficiencia cardíaca, ver "Uso concomitante que requiere una precaución especial de empleo".

Asociaciones que requieren una precaución especial de empleo:

- Antidiabéticos (*insulina, agentes hipoglucemiantes orales*):__estudios epidemiológicos sugieren que la administración concomitante de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales) puede 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.
- 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

Nayla Sabbatella
M.N. 14763
Directora Técnica

IF-2019-110937766-APN-DGA#ANMAT

15 de 18

podrá posteriormente readministrar un diurético no ahorrador de potasio; o se debe iniciar el tratamiento con el inhibidor de la ECA con una dosis baja e ir aumentándola progresivamente.

En insuficiencia cardiaca 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 cardiaca 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.

- Racecadotril: inhibidores de la ECA (p. ej., perindopril) son causa conocida de angioedema. Este riesgo puede estar aumentado durante el uso concomitante con racecadotril (un medicamento utilizado para la diarrea aguda).
- Inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus): los pacientes en tratamiento concomitante con inhibidores de mTOR pueden tener un mayor riesgo de angioedema.

Asociaciones a tener en cuenta:

- **Antihipertensivos y vasodilatadores:** el uso concomitante de estos agentes puede potenciar los efectos hipotensores del perindopril. La administración simultánea de nitroglicerina y de otros nitratos, u otros vasodilatadores, puede reducir todavía más la presión arterial.

Allopurinol, agentes citostáticos o inmunosupresores, corticosteroides sistémicos o procainamida: La administración concomitante con IECAs puede conllevar un mayor riesgo de leucopenia.

Anestésicos: Los IECAs pueden potenciar los efectos hipotensores de ciertos anestésicos (Ver "Advertencias y precauciones de uso").

- **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.
- **Simpaticomiméticos:** los simpaticomiméticos pueden disminuir los efectos antihipertensivos de los IECA.

Oro: raramente se han reportado reacciones nitritoides (los síntomas incluyen calores faciales, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes que están recibiendo tratamiento con oro inyectable (orotiomalato de sodio) y terapia concomitante con inhibidor de la ECA que incluye perindopril.

Relacionadas con Indapamida:

Asociaciones que requieren precauciones especiales de empleo:

Fármacos que inducen torsión de punta: Debido al riesgo de hipopotasemia, la indapamida debe administrarse con precaución cuando se asocie a medicamentos que inducen torsión de punta, tales como los antiarrítmicos de clase IA (quinidina, hidroquinidina, disopiramida); los antiarrítmicos de clase III (amiodarona, dofetilida, ibutilida, bretilio, sotalol); algunos neurolépticos (clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), benzamidas (amisulprida, sulpirida, tiaprida), butirofenonas (droperidol, haloperidol), otros neurolépticos (pimozida); otros fármacos tales como bepridil, cisaprida, difemanilo, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, moxifloxacino, pentamidina, esparfloxacino, vincamina IV, metadona, astemizol, terfenadina. Prevenir la hipopotasemia y, si es necesario, corregirla: vigilancia del intervalo QT.

Fármacos que reducen los niveles de potasio: anfotericina B (vía IV), gluco y mineralocorticoides (vía sistémica), tetracosactida, laxantes estimulantes: aumento del riesgo de hipopotasemia (efecto aditivo). Vigilar la potasemia y, si es necesario, corregirla; tener en cuenta especialmente en caso de terapia con glucósidos cardíacos. Utilizar laxantes no estimulantes.

Glucósidos cardíacos: La hipopotasemia favorece los efectos tóxicos de los glucósidos cardíacos. Vigilar la potasemia, ECG y, si es necesario, volver a considerar el tratamiento.

Alopurinol: La asociación con indapamida puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

Asociaciones a tener en cuenta:

- **Diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, espironolactona, triamtereno):** mientras que las asociaciones racionales son útiles en algunos pacientes, aún puede producirse hipopotasemia (especialmente en pacientes con insuficiencia renal o diabetes) o hiperpotasemia. Debe controlarse la potasemia y el ECG y, si fuera necesario, adaptar el tratamiento.

Metformina: Acidosis láctica debida a la metformina, desencadenada por una posible insuficiencia renal funcional relacionada con los diuréticos y, en particular, con los diuréticos del asa. No emplear metformina cuando la creatinemia es mayor de 15 mg/litro (135 µmoles/litro) en el hombre y 12 mg/litro (110 µmoles/litro) en la mujer.

Medios de contraste yodados: En caso de deshidratación provocada por los diuréticos, es mayor el riesgo de insuficiencia renal aguda, en particular si se utilizan dosis elevadas de medios de contraste yodados. Se debe hidratar al paciente antes de la administración del producto yodado.

Calcio (sales de): Riesgo de hipercalcemia por disminución de la eliminación urinaria de calcio.

Ciclosporina, tacrolimus: Riesgo de aumento de la creatinemia sin modificación de los niveles circulantes de ciclosporina, incluso en ausencia de reducción hidrosalina.

- **Corticoesteroides, tetracosactida (sistémicos):** disminución del efecto antihipertensor (retención de sodio y agua ocasionada por los corticoides).

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Debido a los efectos de los componentes individuales de esta asociación sobre el embarazo y la lactancia, Preterax 10, no está recomendado durante el primer trimestre de embarazo. Preterax 10, está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres de embarazo.

Nayla Sabatella
M.N. 14763
Directora Técnica
Sanier Argentina S.A

IF-2019-110937766-APN-DGA#ANMAT

Preterax 10, está contraindicado durante la lactancia. Por tanto se debe tomar una decisión entre abandonar la lactancia o interrumpir el tratamiento con Preterax 10, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

Embarazo:

Asociado con perindopril:

El uso de IECAs no está recomendado durante el primer trimestre del embarazo. El uso de IECAs está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres del embarazo.

La evidencia epidemiológica relativa al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a IECAs 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 IECAs, las pacientes que planeen un embarazo deben ser cambiadas 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 IECAs y, si se considera adecuado, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a IECAs durante el segundo y tercer trimestres del embarazo induce 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 IECAs desde el segundo trimestre del embarazo.

Se debe ejercer una observación estrecha en relación a hipotensión en lactantes cuyas madres hayan tomado IECAs.

Relacionado a la indapamida

No existen datos o son muy limitados (menos de 300 resultados de embarazo) con el uso de indapamida en mujeres embarazadas. La exposición prolongada a diuréticos tiazídicos durante el tercer trimestre de embarazo puede disminuir el volumen plasmático materno y el flujo sanguíneo útero - placentario, pudiendo provocar isquemia feto - placentaria y retraso en el crecimiento. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos sobre la toxicidad reproductiva (ver "Datos preclínicos sobre seguridad").

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de indapamida durante el embarazo.

LACTANCIA

Preterax está contraindicado durante la lactancia.

Asociado con perindopril:

Debido a que no se dispone de información sobre el uso de perindopril durante la lactancia, perindopril no está recomendado y son preferibles tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente en lactantes neonatos y pretérmino.

Asociado con indapamida:

No existe información suficiente sobre la excreción de indapamida/metabolitos en la leche materna. Podría aparecer una hipersensibilidad a medicamentos derivados de sulfonamidas e hipopotasemia. No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes.

La indapamida está estrechamente relacionada con los diuréticos tiazídicos, los cuales se han asociado, durante la lactancia, con la disminución o incluso la supresión de la lactancia.

La indapamida está contraindicada durante la lactancia.

FertilidadComunes a perindopril e indapamida

Los estudios de toxicidad reproductiva no han mostrado efectos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra (ver sección 5.3). No se anticipan efectos sobre la fertilidad humana.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR VEHÍCULOS Y UTILIZAR MÁQUINAS

Los dos componentes activos, individualmente o combinados en Preterax, no influyen sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, pero en algunos pacientes se pueden producir reacciones individuales relacionadas con la disminución de la presión arterial, sobre todo al comienzo del tratamiento o al asociar otro medicamento antihipertensor.

Por tanto, la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas puede verse alterada.

REACCIONES ADVERSAS

a. Resumen del perfil de seguridad

La administración de perindopril inhibe el eje renina - angiotensina - aldosterona y tiende a reducir la pérdida de potasio inducida por la indapamida. En el 6% de los pacientes tratados con Preterax 10 se observa hipopotasemia (concentración de potasio $<3,4$ mmol/l).

Las reacciones adversas observadas más frecuentes notificadas son:

- con perindopril: mareos, cefalea, parestesia, disgeusia, alteraciones visuales, vértigo, acúfenos, hipotensión, tos, disnea, dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, diarrea, náuseas, vómitos, prurito, erupciones, calambres musculares y astenia.
- con indapamida: reacciones de hipersensibilidad, sobre todo dermatológicas, en pacientes con predisposición a reacciones alérgicas y asmáticas y erupciones maculopapulares.

a. Listado tabulado de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas podrían observarse durante el tratamiento y clasificarse según las siguientes frecuencias:

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

Nayla Sabbatella
M.N. 14763
Directora Técnica
Servier Argentina S.A

IF-2019-110937766-APN-DGA#ANMAT

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Perindopril	Indapamida
Infecciones e infestaciones	Rinitis	Muy rara	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Eosinofilia	Poco frecuente*	-
	Agranulocitosis	Muy rara	Muy rara
	Anemia aplásica	-	Muy rara
	Pancitopenia	Muy rara	-
	Leucopenia	Muy rara	Muy rara
	Neutropenia	Muy rara	-
	Anemia hemolítica	Muy rara	Muy rara
	Trombocitopenia	Muy rara	Muy rara
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (reacciones mayoritariamente dermatológicas, en pacientes con una predisposición a reacciones alérgicas y asmáticas)	-	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia	Poco frecuente*	-
	Hiperpotasemia, que revierte con la suspensión del tratamiento	Poco frecuente*	-
	Hiponatremia	Poco frecuente*	Frecuencia no conocida
	Hipercalcemia	-	Muy rara
	Reducción de potasio con hipopotasemia, especialmente grave en ciertas poblaciones con alto riesgo	-	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Alteraciones del humor	Poco frecuente	-
	Alteraciones del sueño	Poco frecuente	-
	Confusión	Muy rara	-
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Frecuente	-
	Cefalea	Frecuente	Rara
	Parestesia	Frecuente	Rara
	Disgeusia	Frecuente	-
	Somnolencia	Poco frecuente*	-
	Síncope	Poco frecuente*	Frecuencia no conocida
	Ictus secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo	Muy rara	-

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Perindopril	Indapamida
	Posibilidad de aparición de encefalopatía hepática en caso de insuficiencia hepática	-	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Alteraciones visuales	Frecuente	Frecuencia no conocida
	Miopía	-	Frecuencia no conocida
	Visión borrosa	-	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Frecuente	Rara
	Acúfenos	Frecuente	-
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Poco frecuente*	-
	Taquicardia	Poco frecuente*	-
	Angina de pecho	Muy rara	-
	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	Muy rara	Muy rara
	Infarto de miocardio, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en los pacientes de alto riesgo	Muy rara	-
	"Torsade de pointes" (potencialmente fatal)	-	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Hipotensión (y efectos relacionados con la hipotensión)	Frecuente	Muy rara
	Vasculitis	Poco frecuente*	-
	Fenómeno de Raynaud	No conocida	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Frecuente	-
	Disnea	Frecuente	-
	Broncoespasmo	Poco frecuente	-
	Neumonía eosinofílica	Muy rara	-
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Frecuente	-
	Estreñimiento	Frecuente	Rara
	Diarrea	Frecuente	-
	Dispepsia	Frecuente	-
	Náuseas	Frecuente	Rara
	Vómitos	Frecuente	Poco frecuente
	Sequedad de boca	Poco frecuente	Rara
Pancreatitis	Muy rara	Muy rara	

Nayla Sabbatella
M.N. 14783
Directora Técnica
Servier Argentina S.A.

IF-2019-110937766-APN-DGA#ANMAT

21 de 18

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Perindopril	Indapamida
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis	Muy rara	Frecuencia no conocida
	Función hepática anormal	-	Muy rara
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	Prurito	Frecuente	-
	Erupción	Frecuente	-
	Erupciones maculopapulares	-	Frecuente
	Urticaria	Poco frecuente	Muy rara
	Angioedema	Poco frecuente	Muy rara
	Purpura	-	Poco frecuente
	Hiperhidrosis	Poco frecuente	-
	Reacciones de fotosensibilidad	Poco frecuente *	Frecuencia no conocida
	Pemfigoide	Poco frecuente *	-
	Empeoramiento de la psoriasis	Rara *	-
	Eritema multiforme	Muy rara	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Necrólisis epidérmica tóxica	-	Muy rara
	Síndrome Stevens-Johnson	-	Muy rara
	Calambres musculares	Frecuente	-
	Posible empeoramiento de un lupus eritematoso diseminado ya establecido	-	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	Artralgia	Poco frecuente*	-
	Mialgia	Poco frecuente*	-
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Insuficiencia renal	Poco frecuente	-
	Insuficiencia renal aguda	Muy rara	Muy rara
Trastornos generales alteraciones en el lugar de administración	Disfunción eréctil	Poco frecuente	-
	Astenia	Frecuente	-
	Dolor torácico	Poco frecuente*	-
	Malestar general	Poco frecuente*	-
	Edema periférico	Poco frecuente*	-
	Pirexia	Poco frecuente*	-
	Fatiga	-	Rara
Exploraciones complementarias	Urea elevada en sangre	Poco frecuente *	-

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	de	Reacciones adversas	Frecuencia	
			Perindopril	Indapamida
		Creatinina elevada en sangre	Poco frecuente *	-
		Bilirrubina elevada en sangre	Rara	-
		Enzimas hepáticas aumentadas	Rara	Frecuencia no conocida
		Disminución de la hemoglobina y disminución del hematocrito	Muy rara	-
		Glucemia aumentada	-	Frecuencia no conocida
		Uricemia aumentada	-	Frecuencia no conocida
		Intervalo QT del electrocardiograma prolongado	-	Frecuencia no conocida
Lesiones traumáticas, intoxicaciones complicaciones procedimientos terapéuticos	y de	Caída	Poco frecuente *	-

*Frecuencia calculada a partir de ensayos clínicos de acontecimientos adversos detectados por notificación espontánea

Se han reportado casos de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) con otros IECAs. El SIADH se puede considerar como una complicación muy rara, pero posible, asociada con el tratamiento con IECAs incluyendo el perindopril.

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 notificación nacional.

SOBREDOSIS

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría R. Gutiérrez T.E.: (011) 4962-6666/2247, Hosp. A. Posadas, T.E.: (011) 4654-6648/4658-7777, Cátedra de Toxicología Fac. de Medicina UBA, T.E. (011) 4962-3822/4263, Centro de Asistencia Toxicológica de La Plata, T.E. (0221) 451-5555.

Síntomas

La reacción adversa más probable, en caso de sobredosis, es la hipotensión, a veces asociada con náuseas, vómitos, calambres, vértigos, somnolencia, estados de confusión, oliguria, la cual puede progresar a anuria (por hipovolemia). Se pueden producir trastornos hidroelectrolíticos (hiponatremia, hipopotasemia).

Tratamiento

Nayla Sabbatella
M.N. 14763
Directora Técnica

IF-2019-110937766-APN-DGA#ANMAT

Las primeras medidas consisten en eliminar rápidamente los productos ingeridos mediante lavado gástrico y/o administración de carbón activado; luego se debe restablecer el equilibrio hidroelectrolítico en un centro especializado hasta la normalización del estado del paciente.

Si sobreviene una hipotensión importante, se puede combatir colocando al paciente en decúbito, con la cabeza baja y, si es necesario, mediante una perfusión intravenosa de solución salina isotónica o mediante cualquier otro medio de expansión de la volemia.

El perindoprilato, la forma activa del perindopril, es dializable.

PRESENTACIONES

Envases de 30 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

A temperatura no mayor de 30°C y en su envase original perfectamente cerrado.

No utilizar pasada la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 47504.

Elaborado en Servier (Ireland) Industries Ltd Gorey Road - Arklow - Co. Wicklow - Irlanda.

Representante e importador: SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. Castaños 3222 (CP1406IHS) Capital Federal.

Tel: 0800-777-SERVIER (7378437)

www.servier.com.ar

Directora Técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.

Versión: Agosto 2019



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-109937784 PROSP 10

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.11 20:28:19 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.11 20:27:54 -03:00

PRETERAX 5®
PERINDOPRIL - INDAPAMIDA
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
Industria Francesa

COMPOSICIÓN

Cada comprimido contiene

Perindopril arginina 5 mg. (Corresponde a Perindopril base 3,395), Indapamida 1,25 mg.
Excipientes: Lactosa monohidratada; Estearato de magnesio (E470B); Maltodextrina;
Sílice coloidal anhidra (E551); Carboximetilalmidón sódico (A); Glicerol (E422);
Hipromelosa (E464); Macrogol 6000; Dióxido de titanio (E171).

INDICACIONES

Hipertensión arterial esencial. Preterax 5 mg está indicado en pacientes cuya presión arterial no se controla de forma adecuada únicamente con Perindopril.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Preterax 5 mg es la asociación del perindopril, sal de arginina, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, y de la indapamida, un diurético clorosulfonamida. Sus propiedades farmacológicas derivan de las de cada uno de los componentes considerados por separado, añadidas a las debidas a la acción aditiva de los dos productos asociados.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Grupo Fármaco terapéutico: perindopril y diuréticos,
Código ATC: C09BA04

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Relacionado con Preterax 5 mg:

Produce una sinergia aditiva de los efectos antihipertensores de los dos componentes.

Relacionado con Perindopril:

Es un inhibidor de la enzima convertidora (IECA) de la angiotensina I en angiotensina II, sustancia vasoconstrictora que al mismo tiempo estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal, y por otro lado la degradación de la bradiquinina en heptapéptidos inactivos.

Sus efectos son:

- Disminución de la secreción de aldosterona,
- Elevación de la actividad de la renina plasmática con eliminación de retrocontrol negativo ejercido por la aldosterona,
- Disminución de las resistencias periféricas totales con acción sobre el territorio muscular y renal sin que dicha disminución se acompañe de retención hidrosalina o taquicardia refleja cuando se administra de forma prolongada.

La acción antihipertensiva del perindopril se manifiesta también en los pacientes con concentración de renina baja o normal.

El perindopril actúa por medio de su metabolito activo, el perindoprilato, mientras que otros metabolitos son inactivos.

El perindopril reduce el trabajo del corazón:

- por efecto vasodilatador venoso, probablemente debido a una modificación del metabolismo de las prostaglandinas: disminución de la precarga,
- disminuyendo las resistencias periféricas totales: disminución de la poscarga.

Los estudios realizados en pacientes con insuficiencia cardiaca han puesto de relieve:

- una disminución de las presiones de llenado de ambos ventrículos,
- disminución de las resistencias vasculares periféricas totales,
- un aumento del gasto cardíaco y una mejoría del índice cardíaco,
- un incremento del flujo sanguíneo regional en el músculo.

IF-2019-110935922-APN-DGA#ANMAT

Nayla Sabbatella
M.N. 14763
Directora Técnica
Drogas Argentinas S.A.

Así mismo, también una mejoría en las pruebas de esfuerzo.

Relacionado con Indapamida:

La indapamida es un derivado sulfamídico con un núcleo indol, relacionado con los diuréticos tiazídicos desde el punto de vista farmacológico y que actúa inhibiendo la reabsorción de sodio en el segmento cortical de dilución. Este fármaco aumenta la excreción urinaria de sodio y cloruros y, en menor grado, la excreción de potasio y magnesio, incrementando la diuresis y ejerciendo una acción antihipertensiva.

Efectos farmacodinámicos:

Relacionados con Preterax 5 mg:

En el hipertenso, sin tener en cuenta la edad, ejerce un efecto antihipertensivo dependiente de la dosis sobre las presiones arteriales diastólicas y sistólicas en decúbito y de pie. Este efecto antihipertensivo se prolonga durante 24 hs.

La reducción de la presión se obtiene en menos de un mes, sin taquifilaxia; la suspensión del tratamiento no se acompaña de efecto rebote. En estudios clínicos, la administración simultánea de perindopril e indapamida tuvo efectos antihipertensivos de tipo sinérgico en relación con cada uno de los productos administrados por separado.

PICXEL, un estudio multicéntrico, aleatorizado, en doble ciego, controlado contra enalapril evaluó por ecografía los efectos de la asociación perindopril/indapamida en monoterapia sobre la hipertrofia ventricular izquierda (HVI).

En el estudio PICXEL, los pacientes hipertensos con HVI (definida por un índice de masa ventricular izquierda (IMVI) > 120 g/m² en hombres y > 100 g/m² en mujeres) fueron distribuidos de manera aleatoria en 2 grupos para un año de tratamiento: perindopril tert-butilamina 2 mg (o sea, 2,5 mg de perindopril arginina)/indapamida 0,625 o enalapril 10 mg, en una toma al día. La posología podía ser adaptada en función del control de la presión arterial hasta alcanzar perindopril tert-butilamina 8 mg (o sea 10 mg de perindopril arginina)/indapamida 2,5 mg o enalapril 40 mg en una toma al día. Solo el 34% de los pacientes continuaron a ser tratados con perindopril tert-butilamina 2 mg (o sea 2,5 mg de perindopril arginina)/indapamida 0,625 mg (contra un 20% con enalapril 10 mg).

Al final del tratamiento, la IMVI había disminuido de manera significativamente mayor en el grupo perindopril/indapamida (-10,1 g/m²) que en el grupo enalapril (-1,1 g/m²) en la población total de pacientes aleatorizados. La diferencia de variación de la IMVI entre los dos grupos era de -8,3 g/m² (IC 95% (-11,5, -5,0), p<0,0001).

Se obtuvo un efecto más importante sobre la IMVI a la dosis de perindopril 8 mg (o sea 10 mg de perindopril arginina)/indapamida 2,5 mg.

Con respecto a la presión arterial, las diferencias medias estimadas entre los 2 grupos en la población aleatorizada fueron respectivamente de -5,8 mmHg (IC 95% (-7,9, -3,7), p<0,001) para la presión arterial sistólica y de -2,3 mmHg (IC 95% (-3,6, -0,9), p=0,0004) para la presión arterial diastólica, en favor del grupo perindopril/indapamida.

Relacionados con Perindopril:

Perindopril es activo en todos los estadios de la hipertensión arterial: leve, moderada o severa; se observa una reducción de las presiones arteriales sistólica y diastólica, tanto en decúbito como de pie.

La actividad antihipertensiva es máxima entre 4 y 6 horas después de una toma única y se mantiene como mínimo durante 24 horas.

El bloqueo residual de la enzima convertidora a las 24 horas está aumentando: se sitúa alrededor del 80%.

En los pacientes que responden, la tensión arterial se normaliza al cabo de un mes de tratamiento y se mantiene sin taquifilaxia.

La interrupción del tratamiento no se acompaña de efecto rebote de la hipertensión arterial.

El perindopril posee propiedades vasodilatadoras y de restablecimiento de la elasticidad de los grandes troncos arteriales, corrige los cambios histomorfológicos de las arterias de resistencia y disminuye la hipertrofia ventricular izquierda.

En caso de necesidad, la adición de un diurético tiazídico produce una sinergia de tipo aditivo.

La asociación de un inhibidor de la enzima convertidora y de un diurético tiazídico disminuye el riesgo de hipopotasemia inducida por el diurético solo.

Relacionados con Indapamida:

La indapamida, en monoterapia, ejerce un efecto antihipertensivo que se prolonga durante 24 horas. Este efecto aparece a dosis a las cuales las propiedades diuréticas son mínimas.

Su actividad antihipertensiva está relacionada con una mejoría de la distensibilidad arterial y con una disminución de las resistencias vasculares periféricas totales y arteriolares.

Este medicamento reduce la hipertrofia ventricular izquierda. Por encima de una cierta dosis, se alcanza una meseta de efecto antihipertensivo con los diuréticos tiazídicos y los fármacos relacionados, mientras que los efectos adversos continúan aumentando. En caso de que el tratamiento no resulte eficaz, no hay que aumentar la dosis.

Por otro lado, se ha demostrado en el hipertenso que la indapamida a corto, medio y largo plazo:

- no afecta al metabolismo lipídico: triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL,
- no afecta al metabolismo de los carbohidratos, incluso en pacientes hipertensos diabéticos.

Datos de ensayos clínicos del bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Dos grandes estudios 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)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia.

Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por

finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskiren que en el de placebo.

Población pediátrica: No existen datos disponibles con Preterax 5 mg en niños.

Nayla Sabatini
 M.N. 14763
 Directora Técnica
 Servier Argentina S.A.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Relacionadas con Preterax 5 mg:

La administración de la asociación perindopril / indapamida no modifica los parámetros farmacocinéticos con relación a su administración por separado.

Relacionado con Perindopril:

Absorción y biodisponibilidad:

Por vía oral, el perindopril se absorbe rápidamente y alcanza la concentración máxima en 1 hora. La semivida plasmática de perindopril es de 1 hora.

Dado que la ingesta de alimentos disminuye la conversión a perindoprilato, y por tanto la biodisponibilidad, el perindopril debe administrarse por vía oral en una sola toma al día por la mañana antes del desayuno.

Distribución

El volumen de distribución es aproximadamente de 0,2 l/kg para perindoprilato libre. La unión a proteínas plasmáticas es del 20 %, principalmente a la enzima convertidora de angiotensina, pero depende de la concentración.

Biotransformación

El perindopril es un profármaco. El 27% de la dosis administrada de perindopril alcanza la circulación sanguínea como el metabolito activo, perindoprilato.

Además del perindoprilato activo, el perindopril produce cinco metabolitos inactivos. La concentración plasmática máxima de perindoprilato se alcanza a las 3 o 4 horas.

Eliminación

El perindoprilato se elimina por la orina y la semivida terminal de la fracción libre es de aproximadamente 17 horas, lo que permite alcanzar el estado de equilibrio a los 4 días.

Linealidad/no linealidad

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: La eliminación del perindoprilato es más lenta en ancianos y también en enfermos con insuficiencia cardiaca o renal.

Insuficiencia renal: En insuficiencia renal es deseable un ajuste de dosis dependiendo del grado de insuficiencia (clearance de creatinina).

En caso de diálisis: La eliminación del perindoprilato en la diálisis es de 70 ml/min.

Cirrosis: En el paciente cirrótico, la cinética del perindopril varía: la eliminación hepática de la molécula original disminuye a la mitad. Sin embargo, la cantidad de perindoprilato formado no disminuye, por lo cual no se necesita ningún ajuste de la dosis.

Relacionadas con Indapamida:

Absorción

Se absorbe con rapidez y en su totalidad en el tracto digestivo. La concentración plasmática máxima se alcanza a la hora de la toma oral.

Distribución

La unión a las proteínas plasmáticas es del 79%.

Biotransformación y eliminación

La vida media oscila entre 14 y 24 horas (media de 18 horas). Las administraciones reiteradas no provocan acumulación. La eliminación es esencialmente urinaria (70% de la dosis) y fecal (22%) en forma de metabolitos inactivos.

Poblaciones especiales

168

Insuficiencia renal: Los parámetros farmacocinéticos no varían en pacientes con insuficiencia renal.

DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

La asociación presenta una toxicidad ligeramente mayor que la de sus componentes. Las manifestaciones renales no parecen potenciarse en la rata. No obstante, la asociación produjo toxicidad gastrointestinal en el perro y pareció aumentar los efectos tóxicos maternos en la rata (con relación al perindopril). Sin embargo, estos efectos adversos se manifiestan con niveles de dosis correspondientes a un margen de seguridad muy marcado en comparación con los utilizados en terapéutica.

Los estudios preclínicos realizados por separado con perindopril e indapamida, no muestran potencial genotóxico, o carcinogénico. Los estudios de toxicidad reproductiva no han mostrado efecto embriotóxico ni teratogénico ni afectación de la fertilidad.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral. Posología según indicación médica.

Un comprimido de Preterax 5 mg en una toma diaria preferentemente por la mañana, y antes del desayuno.

Preterax 5 mg se debe utilizar cuando la presión sanguínea no se controla adecuadamente con Preterax. Cuando clínicamente sea apropiado, se puede contemplar el cambio directo de monoterapia a Preterax 5 mg.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada: El tratamiento debe iniciarse después de tener en cuenta la respuesta de la presión arterial y la función renal.

Insuficiencia renal: en caso de insuficiencia renal grave (clearance de la creatinina < 30 ml/min), el tratamiento está contraindicado. En pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina de 30-60 ml/min) se recomienda comenzar el tratamiento con la dosis adecuada de la combinación.

En pacientes con clearance de creatinina mayor o igual a 60 ml/min, no es necesario modificar la dosis. La práctica médica normal incluye control periódico de la creatinina y del potasio.

Pacientes con insuficiencia hepática: En caso de insuficiencia hepática grave, el tratamiento está contraindicado. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, no es necesario modificar la dosis.

Población pediátrica: No se ha establecido la eficacia y seguridad de perindopril, solo o en combinación, en niños y adolescentes, por lo que Preterax 5 mg no debe utilizarse en niños y adolescentes. No se dispone de datos.

CONTRAINDICACIONES

Relacionadas con Preterax 5 mg:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes dializados.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada no tratada.

Relacionadas con Perindopril:

- Hipersensibilidad al perindopril o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).
- Antecedentes de angioedema (edema de Quincke) relacionados con la toma de un IECA.
- Angioedema idiopático/hereditario.
- Segundo y tercer trimestres de embarazo.
- Uso concomitante de PRETERAX 5 con medicamentos con aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver "Interacciones con otros medicamentos" y "Propiedades Farmacodinámicas").
- Uso concomitante con sacubitril/valsartán (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Interacciones medicamentosas").
- Tratamientos extracorpóreos que implican el contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente (ver "Interacciones medicamentosas").

IF-2019-110935922-APN-DGA#ANMAT

- Estenosis bilateral significativa de las arterias renales o estenosis de la arteria del único riñón funcional (ver ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Relacionadas con Indapamida:

- Hipersensibilidad a indapamida o a cualquier otra sulfonamida.
- Insuficiencia renal grave (clearance de creatinina por debajo de 30 ml/min).
- Encefalopatía hepática.
- Insuficiencia hepática grave.
- Hipopotasemia.
- Como regla general, es desaconsejable utilizar este medicamento en combinación con fármacos antiarrítmicos que produzcan torsión de punta.
- Lactancia.

ADVERTENCIAS

Relacionadas a Preterax 5 mg:

Litio: La combinación de litio con la asociación de perindopril e indapamida no está generalmente recomendada.

Relacionadas con Perindopril:

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

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver "Interacciones medicamentosas" y Propiedades Farmacológicas").

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, esta solo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

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

La combinación de perindopril con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio no está generalmente recomendada.

Neutropenia/agranulocitosis/trombocitopenia/anemia:

Se han señalado casos de neutropenia/agranulocitosis, de trombocitopenia y de anemia en pacientes que recibían inhibidores de la enzima convertidora. Es raro que una neutropenia ocurra en pacientes con una función renal normal y ningún otro factor de riesgo. El perindopril debe ser utilizado con precaución en pacientes que presenten una enfermedad vascular del colágeno, que reciban un tratamiento inmuno-supresor, alopurinol o procainamida, o una asociación de estos factores de riesgo, en particular si existe una alteración preexistente de la función renal. Algunos de estos pacientes han presentado infecciones graves, que en algunos casos no respondían a una antibioterapia intensiva. Si se utiliza el perindopril en esos pacientes, se aconseja una supervisión regular de la fórmula sanguínea (recuento de glóbulos blancos) y los pacientes deben ser advertidos de señalar cualquier signo de infección (por ejemplo: dolor de garganta, fiebre) (Ver "Interacciones medicamentosas" y "Reacciones adversas").

Hipertensión renovascular

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

Hipersensibilidad/angioedemas:

Rara vez se ha señalado angioedema de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con un inhibidor de la enzima convertidora, incluyendo el perindopril (Ver "Reacciones adversas"). Esta reacción puede aparecer en cualquier momento del tratamiento.

En tales casos, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con perindopril y observar al paciente hasta la desaparición completa de los síntomas. Cuando el edema solo afecta a la cara y los labios, la evolución es en general regresiva sin tratamiento, aunque los antihistamínicos han demostrado ser útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema asociado a un edema laríngeo puede ser mortal. Cuando afecta a la lengua, la glotis o la laringe, puede resultar en una obstrucción de las vías respiratorias. Se debe administrar rápidamente un tratamiento apropiado con una inyección subcutánea de adrenalina 1/1.000 (0,3 ml a 0,5 ml) y/o tomar otras medidas que liberen las vías respiratorias. La frecuencia de angioedemas señalada es más elevada en los pacientes de raza negra que en los de otras razas.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado a la administración de un inhibidor de la enzima convertidora podrían tener un mayor riesgo de presentar un angioedema con un tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora.

Un angioedema intestinal ha sido raramente señalado en pacientes tratados con un inhibidor de la enzima convertidora. Estos pacientes presentaron dolores abdominales (con o sin nauseas o vómitos); en ciertos casos no estuvo precedido de un angioedema facial y los niveles de la C-1 esterasa eran normales. El diagnóstico fue efectuado por un escán abdominal, ecografía, o durante cirugía y los síntomas desaparecieron al cesar el tratamiento por IECA. El angioedema intestinal debe ser parte del diagnóstico diferencial en caso de dolor abdominal en pacientes bajo IECA.

La combinación de perindopril con sacubitril/valsartán está contraindicada debido al aumento de riesgo de angioedema (ver "Contraindicaciones"). El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar hasta 36 horas después de tomar la última dosis de perindopril. Si se interrumpe el tratamiento con sacubitril/valsartán, el tratamiento con perindopril no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitril/valsartán (ver "Contraindicaciones" e "interacciones medicamentosas"). El uso concomitante con otros inhibidores de la endopeptidasa neutra (EPN) (por ejemplo, racecadotril) e IECAs también puede aumentar el riesgo de angioedema (ver "Interacciones medicamentosas"). Por lo tanto, se necesita una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo antes de iniciar el tratamiento con inhibidores de la EPN (por ejemplo, racecadotril) en pacientes tratados con perindopril.

Uso concomitante de inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus):

Pacientes tratados de forma concomitante con inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) pueden tener mayor riesgo de angioedema (es decir, hinchazón de las vías respiratorias o lengua, con o sin afectación respiratoria) (ver "Interacciones medicamentosas").

Reacciones anafilactoides durante desensibilización: Se han señalado casos aislados de reacciones anafilactoides prolongadas, amenazando la vida del paciente, con la

IF-2019-110935922-APN-DGA#ANMAT



administración de un inhibidor de la enzima convertidora durante tratamientos de desensibilización con veneno de himenópteros (abejas, avispas). Los inhibidores de la enzima convertidora deben ser utilizados con precaución en pacientes alérgicos tratados para desensibilización y evitados en aquellos que reciban una inmunoterapia con venenos (suero anti-veneno). No obstante, estas reacciones pueden ser evitadas interrumpiendo de manera transitoria el tratamiento con el inhibidor de la enzima convertidora durante por lo menos 24 horas en los pacientes que requieran tanto un tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora como una desensibilización.

Reacciones anafilactoides durante una aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL): Raramente, los pacientes tratados con IECA han presentado reacciones anafilactoides que pueden ser fatales, durante una aféresis de lipoproteínas de baja densidad por adsorción con sulfato de dextrano. Estas reacciones pueden ser evitadas en los pacientes suspendiendo transitoriamente el tratamiento por IECA antes de cada aféresis.

Pacientes hemodializados: Se han señalado reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alta permeabilidad (por ejemplo, AN 69®) y tratados con un IECA. Se debe utilizar otro tipo de membrana de diálisis u otra clase de agente antihipertensivo en estos pacientes.

Hiperaldosteronismo primario

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

Embarazo: Los IEC no deben ser comenzados durante el embarazo. A no ser que el tratamiento con IEC sea considerado como esencial, se recomienda que las pacientes que planean un embarazo modifiquen su tratamiento antihipertensivo por un medicamento con un perfil de seguridad establecido durante el embarazo. En caso de diagnóstico de embarazo, el tratamiento por IEC debe ser suspendido inmediatamente y un tratamiento alternativo comenzado si necesario (ver "Contraindicaciones" y "Fertilidad, Embarazo y Lactancia").

Relacionado con Indapamida:

Encefalopatía hepática

En caso de afección hepática, los diuréticos tiazídicos y los fármacos relacionados pueden inducir encefalopatía hepática. En este caso, suspender inmediatamente la administración del diurético.

Fotosensibilidad:

Se han señalado casos de fotosensibilidad con los diuréticos tiazídicos o relacionados.

Si una reacción de fotosensibilidad ocurre durante el tratamiento, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si se considera necesaria la administración de un diurético, se recomienda proteger las zonas expuestas a los UVA artificiales.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO:

Relacionadas a Preterax 5 mg:

Insuficiencia renal: En caso de insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <30 ml/min), el tratamiento está contraindicado. En algunos hipertensos sin lesión renal previa aparente y cuya evaluación ponga de relieve una insuficiencia renal funcional, se interrumpirá el tratamiento y luego se iniciará de nuevo con una dosis reducida o bien con uno solo de los componentes.

En estos enfermos, la práctica médica normal requiere un monitoreo periódico del potasio y de la creatinina, después de 15 días de tratamiento y luego cada 2 meses durante el periodo de estabilización terapéutica. Se ha comunicado insuficiencia renal

principalmente en pacientes con insuficiencia cardiaca grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal.

El medicamento normalmente no se recomienda en caso de estenosis de la arteria renal bilateral o de un único riñón funcionante.

Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico: Hay un riesgo de hipotensión repentina en presencia de depleción sódica preexistente (en particular en individuos con estenosis de la arteria renal). Por tanto, se investigarán sistemáticamente los signos clínicos de desequilibrio hidroelectrolítico que puedan sobrevenir con motivo de un episodio intercurrente de diarrea o vómitos. En estos pacientes se monitorearán de forma regular los electrolitos plasmáticos.

Una hipotensión importante puede necesitar la aplicación de una perfusión intravenosa de solución salina isotónica.

La hipotensión transitoria no es una contraindicación para proseguir el tratamiento. Después de restablecer una volemia y una presión arterial satisfactorias, es posible reanudar el tratamiento con una dosis reducida o bien con uno solo de los componentes.

Potasemia: La asociación de perindopril e indapamida no excluye la aparición de hipopotasemia, sobre todo en pacientes diabéticos o con insuficiencia renal. Como ocurre con todos los antihipertensivos en combinación con un diurético, es necesario controlar de manera regular el potasio plasmático.

Excipientes con efecto notorio

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia a galactosa, con insuficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa (enfermedades hereditarias muy poco frecuentes) no deben tomar este medicamento.

Niveles de sodio:

PRETERAX 5 mg contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, es esencialmente "exento de sodio".

Relacionadas con perindopril:

Tos: Se ha descrito una tos seca al usar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Ésta se caracteriza por su persistencia, así como por su desaparición al suspender el tratamiento. Si aparece este síntoma, se debe tener en cuenta la etiología iatrogénica. En el caso en que la prescripción de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina sea indispensable, se considerará la continuación del tratamiento.

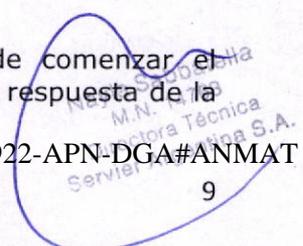
Niños y adolescentes: No se ha establecido ni la eficacia ni la tolerancia del perindopril en niños y adolescentes, solo o asociado.

Riesgo de hipotensión arterial y/o de insuficiencia renal (en caso de insuficiencia cardiaca, reducción hidrosalina, etc): Se ha observado una estimulación pronunciada del sistema renina-angiotensina-aldosterona durante reducciones hidrosalinas importantes (dieta estricta baja en sal o tratamiento diurético prolongado), en pacientes con una presión arterial inicialmente baja, en caso de estenosis de la arteria renal, insuficiencia cardiaca congestiva o cirrosis ascítico-edematosa.

El bloqueo de este sistema por un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina puede provocar, sobre todo tras la primera toma y en el transcurso de las dos primeras semanas de tratamiento, un descenso brusco de la presión arterial y/o, una elevación de la creatinina plasmática que muestre una insuficiencia renal funcional.

A veces, esto puede desencadenarse de forma aguda, aunque raramente, y con un plazo de tiempo variable para su aparición. En estos casos, el tratamiento debe iniciarse a una dosis menor y aumentarla progresivamente.

Ancianos: Se debe valorar la función renal y la potasemia antes de comenzar el tratamiento. La dosis inicial se adaptará posteriormente en función de la respuesta de la



IF-2019-110935922-APN-DGA#ANMAT

presión arterial, especialmente si hay reducción hidrosalina, a fin de evitar una hipotensión repentina.

Pacientes con aterosclerosis diagnosticada: El riesgo de hipotensión es común a todos los pacientes, pero es necesario ser particularmente prudente con los que presentan cardiopatía isquémica o insuficiencia circulatoria cerebral, comenzando en estos casos el tratamiento con una dosis más baja.

Hipertensión renovascular: El tratamiento de la hipertensión renovascular consiste en revascularización. Sin embargo, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden ser beneficiosos en los enfermos que padecen hipertensión renovascular y que están pendientes de una intervención quirúrgica correctora o cuando dicha intervención no es posible.

Si Preterax 5 mg se prescribe a pacientes con diagnóstico o sospecha de estenosis de la arteria renal, el tratamiento se debe iniciar en un hospital con una dosis baja, vigilando la función renal y la potasemia, puesto que algunos pacientes han desarrollado una insuficiencia renal funcional, reversible al suspender el tratamiento.

Insuficiencia cardíaca/insuficiencia cardíaca grave: En los pacientes con insuficiencia cardíaca grave (estadio IV) o con diabetes insulino dependiente (tendencia espontánea a la hiperpotasemia), el tratamiento se iniciará bajo supervisión médica con una dosis inicial reducida. No se debe interrumpir el tratamiento con un betabloqueante en los hipertensos que padezcan insuficiencia coronaria: el IECA se añadirá al beta-bloqueante.

Pacientes diabéticos: En pacientes con diabetes mellitus insulino dependiente (tendencia espontánea a la hiperpotasemia), el tratamiento se iniciará bajo supervisión médica con una dosis inicial reducida.

En los pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina, la glucemia debe ser estrictamente controlada, en particular durante el primer mes de tratamiento con un IECA (ver "Interacciones medicamentosas").

Particularidades étnicas: Al igual que los otros IECA, el perindopril es aparentemente menos eficaz sobre la disminución de la presión arterial en los pacientes de raza negra que en los de otra raza, probablemente debido a una frecuencia más elevada de estados de renina bajos en la población de raza negra.

Intervención quirúrgica/Anestesia: En caso de anestesia, y sobre todo cuando la anestesia es practicada utilizando agentes con un potencial hipotensor, los inhibidores de la enzima convertidora pueden causar hipotensión. Por tanto, se recomienda una interrupción terapéutica, de ser posible, el día antes de la intervención para los inhibidores de la enzima convertidora de acción prolongada, como el perindopril.

Estenosis de la válvula mitral o aórtica / cardiomiopatía hipertrófica: Los inhibidores de la enzima convertidora deben ser utilizados con precaución en pacientes con una obstrucción de la vía de eyección del ventrículo izquierdo.

Insuficiencia hepática: Rara vez, los IECA se han asociado con un síndrome que se inicia con una ictericia colestásica y que puede llevar a una necrosis hepática fulminante y (en ocasiones) muerte. No se comprende el mecanismo de este síndrome. Aquellos pacientes que estén tomando IECA y que desarrollen ictericia o un aumento considerable de las enzimas hepáticas deben suspender el IECA y recibir un seguimiento médico apropiado.

Hiperpotasemia: Se han observado elevaciones de la potasemia en algunos pacientes tratados con IECA, incluido el perindopril. Los factores de riesgo de la hiperpotasemia son una insuficiencia renal, una degradación de la función renal, la edad (> 70 años), la

diabetes, los eventos intercurrentes como la deshidratación, descompensación cardiaca aguda, acidosis metabólica, utilización concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo: espironolactona, eplerenona, triamtireno, amilorida), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio o la administración de otros tratamiento que aumentan la potasemia (por ejemplo: heparina), otros inhibidores de ECA, antagonistas de la angiotensina II, ácido acetilsalicílico ≥ 3 g/día, inhibidores de la COX-2 y AINES no selectivos, agentes inmunosupresores tales como ciclosporina o tacrolimus, trimetoprima). El uso de suplementos de potasio, de diuréticos ahorradores de potasio o de sucedáneos de la sal que contienen potasio, en particular en pacientes con una función renal alterada, puede provocar una elevación significativa de la potasemia. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, a veces fatales. Si el uso concomitante de los agentes mencionados anteriormente es considerado necesario, deben ser utilizados con precaución y un control frecuente de la potasemia debe ser efectuado.

Relacionadas con indapamida:

Equilibrio hidroelectrolítico

Natremia: Se debe controlar antes de comenzar el tratamiento y luego a intervalos regulares. La disminución de la natremia puede ser inicialmente asintomática, por lo cual un control regular es indispensable. Dicho control debe ser más frecuente en ancianos y pacientes cirróticos. Cualquier tratamiento diurético puede provocar una hiponatremia, de consecuencias a veces graves. La hiponatremia junto con hipovolemia puede causar deshidratación e hipotensión ortostática. La pérdida concomitante de iones cloruro puede llevar a una alcalosis metabólica compensatoria secundaria: la incidencia y el grado de este efecto son leves.

Potasemia: La reducción del potasio con hipopotasemia constituye el riesgo principal de los diuréticos tiazídicos y afines. Se debe prevenir el riesgo de aparición de hipopotasemia ($<3,4$ mmol/l) en algunas poblaciones de alto riesgo, como los ancianos y/o desnutridos, tanto si están o no polimedicados, los cirróticos con edemas y ascitis, los enfermos coronarios y los que presentan insuficiencia cardiaca.

En estos casos, la hipopotasemia aumenta la toxicidad cardiaca de los glucósidos cardiacos y el riesgo de trastornos del ritmo.

Los pacientes que presentan un intervalo QT prolongado, ya sea su origen congénito o iatrogénico, son también de riesgo. La hipopotasemia, así como la bradicardia, actúa como un factor que favorece la aparición de trastornos graves del ritmo, en particular torsiones de punta, potencialmente mortales.

En todos los casos, son necesarios controles más frecuentes de la potasemia. El primer control del potasio plasmático se debe efectuar durante la primera semana posterior al inicio del tratamiento. Si se detecta una hipopotasemia, es necesaria su corrección.

Calcemia: Los diuréticos tiazídicos y afines pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y provocar un aumento ligero y transitorio de la calcemia. Una hipercalcemia manifiesta puede estar relacionada con un hiperparatiroidismo no diagnosticado. En este caso, se debe interrumpir el tratamiento antes de investigar la función paratiroidea.

Glucemia: En los diabéticos, es importante controlar la glucemia, sobre todo en presencia de hipopotasemia.

Ácido úrico: En los pacientes hiperuricémicos, puede aumentar la tendencia a las crisis de gota.

Función renal y diuréticos: Los diuréticos tiazídicos y afines son sólo totalmente eficaces cuando la función renal es normal o está ligeramente alterada (creatininemia inferior a valores del orden de 25 mg/l, es decir, 220 μ mol/l para un adulto).

En ancianos, se debe adaptar la creatininemia en función de la edad, del peso y del sexo del paciente, según la fórmula de Cockroft:

$Cl_{cr} = (140 - \text{edad}) \times \text{peso} / 0,814 \times \text{creatininemia}$
con:

Nayla Sabbatini
M.N. 14763
Directora Técnica
Ayer Argentina S.A.

la edad expresada en años.
el peso en kg.
la creatininemia en $\mu\text{mol/l}$.

Esta fórmula es válida para un hombre anciano y se debe corregir para las mujeres, multiplicando el resultado por 0,85.

La hipovolemia, secundaria a la pérdida de agua y de sodio inducida por el diurético al principio del tratamiento, implica una reducción del filtrado glomerular. El resultado puede ser un aumento de la urea sanguínea y de la creatininemia. Esta insuficiencia renal transitoria no tiene consecuencias negativas en el paciente con función renal normal, pero puede agravar una insuficiencia renal previa.

Deportistas: Los deportistas deben saber que este medicamento contiene una sustancia activa que puede inducir una reacción positiva en las pruebas practicadas durante los controles "anti-doping".

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

Las sulfonamidas, o los derivados de sulfonamida, son medicamentos que pueden causar una reacción idiosincrática derivando en una miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede llevar a una pérdida permanente de visión. El tratamiento principal es interrumpir la toma del medicamento lo más rápido posible. Puede ser necesario considerar una atención médica urgente o tratamientos quirúrgicos si la presión intraocular permanece descontrolada. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a la sulfonamida o a la penicilina.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Relacionadas con Preterax 5 mg:

Uso concomitante desaconsejado:

Litio: Durante la administración concomitante de litio con IECA se han notificado aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad. No se recomienda el uso asociado de perindopril e indapamida con litio, pero si la asociación resulta necesaria, se deberá realizar un seguimiento cuidadoso de los niveles séricos de litio.

Usos concomitantes que requieren precauciones especiales de empleo:

Baclofeno: Aumento del efecto antihipertensivo. Monitorear la presión arterial y la función renal, y adaptar la posología del antihipertensivo si es necesario.

Antiinflamatorios no esteroideos (incluido ácido acetilsalicílico a altas dosis): Cuando los IECA son administrados simultáneamente con los AINES (tales como el ácido acetilsalicílico utilizado como antiinflamatorio, los inhibidores COX-2 y los AINES no selectivos), se puede producir una atenuación del efecto antihipertensivo. La administración concomitante de IECA y AINES puede resultar en un aumento en el riesgo de la agravación de la función renal, incluyendo un riesgo de insuficiencia renal aguda y en un aumento de la potasemia, especialmente en pacientes con una alteración preexistente de la función renal. La asociación debe ser administrada con precaución, especialmente en los ancianos. Los pacientes deben estar bien hidratados y se deben tomar medidas para controlar la función renal al principio del tratamiento y después periódicamente.

Usos concomitantes que se deben tener en cuenta:

Antidepresivos imipramínicos (tricíclicos), neurolépticos: Aumentan el efecto antihipertensivo y el riesgo de hipotensión ortostática (efecto aditivo).

Relacionadas con perindopril:

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o

aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA ver ("Contraindicaciones", "Interacciones con otros medicamentos" y "Propiedades Farmacodinámicas").

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

Uso concomitante contraindicado (ver "Contraindicaciones"):

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

Tratamientos extracorpóreos: los tratamientos extracorpóreos que implican el contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente, como diálisis o hemofiltración con ciertas membranas de alto flujo (por ejemplo, membranas de poliacrilonitrilo) y aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano, están contraindicados debido al riesgo de reacciones anafilactoides (ver sección 4.3). Si se requiere este tratamiento, se debe considerar el uso de un tipo diferente de membrana de diálisis o una clase diferente de medicamento antihipertensivo.

Sacubitril/valsartán: el uso concomitante de perindopril con sacubitril/valsartán está contraindicado, ya que la inhibición simultánea de neprilisina y ECA puede aumentar el riesgo de angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar hasta 36 horas después de tomar la última dosis del tratamiento con perindopril. El tratamiento con perindopril no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitril/valsartán (ver "Contraindicaciones" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Usos concomitantes desaconsejados:

- Aliskirén: 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 (ver "Advertencias y precauciones especiales de uso").
- 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 (p. 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 (ver "Advertencias y precauciones especiales de uso").
- Estramustina: riesgo de aumento de reacciones adversas tales como edema angioneurótico (angioedema).
- Cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol): los pacientes que toman de forma concomitante cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol) pueden tener un mayor riesgo de hiperpotasemia (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

- 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 especiales de uso"). No obstante, si estuviera indicado el uso concomitante se administrarán con precaución y bajo frecuente supervisión del potasio sérico. Para el uso de espironolactona en insuficiencia cardíaca. (Ver "Uso concomitante que requiere una precaución especial de empleo").

Uso concomitante que requiere una precaución especial de empleo:

- Antidiabéticos (insulina, agentes hipoglucemiantes orales): estudios epidemiológicos sugieren que la administración concomitante de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales) puede 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.
- 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 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.

- Racecadotril: inhibidores de la ECA (p. ej., perindopril) son causa conocida de angioedema. Este riesgo puede estar aumentado durante el uso concomitante con racecadotril (un medicamento utilizado para la diarrea aguda).
- Inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus): los pacientes en tratamiento concomitante con inhibidores de mTOR pueden tener un mayor riesgo de angioedema (ver "Advertencias y precauciones especiales de uso")

Usos concomitantes que se deben tener en cuenta:

- Antihipertensivos y vasodilatadores: el uso concomitante de estos agentes puede potenciar los efectos hipotensores del perindopril. La administración simultánea de nitroglicerina y de otros nitratos, u otros vasodilatadores, puede reducir todavía más la presión arterial.

174

- *Alopurinol, agentes citostáticos o inmunosupresores, corticosteroides sistémicos o procainamida:* La administración concomitante con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina puede conllevar un mayor riesgo de leucopenia.
- *Anestésicos:* Los IECA pueden potenciar los efectos hipotensores de ciertos anestésicos (ver "Advertencias y precauciones especiales de uso").
- *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.
- *Simpaticomiméticos:* los simpaticomiméticos pueden disminuir los efectos antihipertensivos de los IECA.
- *Sales de oro:* Reacciones nitritoides (síndromes incluyendo el flush facial, náuseas, vómitos e hipotensión) han sido señaladas raramente en pacientes que recibían inyecciones de oro (aurotiomalato de sodio) y un IECA (incluyendo perindopril) concomitantemente.

Relacionadas con Indapamida:

Usos concomitantes que requieren precauciones especiales de empleo:

Fármacos que inducen torsión de punta: Debido al riesgo de hipopotasemia, la indapamida debe administrarse con precaución cuando se asocie a medicamentos que inducen torsión de punta, tales como, los antiarrítmicos de clase IA (quinidina, hidroquinidina, disopiramida); los antiarrítmicos de clase III (amiodarona, dofetilida, ibutilida, bretilio, sotalol); algunos neurolépticos (clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), benzamidas (amilsuprida, sulpirida, sultoprida, tiaprida), butirofenonas (droperidol, haloperidol), otros neurolépticos (pimozida); otros fármacos tales como bepridil, cisaprida, difemanilo, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, moxifloxacino, pentamidina, esparfloxacino, vincamina IV, metadona, astemizol, terfenadina. Prevenir la hipopotasemia y, si es necesario, corregirla: vigilancia del intervalo QT.

Fármacos que reducen los niveles de potasio: anfotericina B (vía IV), gluco y mineralocorticoides (vía sistémica), tetracosactida, laxantes estimulantes.

Aumento del riesgo de hipopotasemia (efecto aditivo): Vigilar la potasemia y, si es necesario, corregirla; tener en cuenta especialmente en caso de terapia con glucósidos cardíacos. Utilizar laxantes no estimulantes.

Glucósidos cardíacos: La hipopotasemia favorece los efectos tóxicos de los digitálicos. Vigilancia de la potasemia y del ECG y, si es necesario, volver a considerar el tratamiento.

Alopurinol: la asociación con indapamida puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

Usos concomitantes que se deben tener en cuenta:

Diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, espirolactona, triamtereno): mientras que las asociaciones racionales son útiles en algunos pacientes, aún puede producirse hipopotasemia (especialmente en pacientes con insuficiencia renal o diabetes) o hiperpotasemia. Debe controlarse la potasemia y el ECG y, si fuera necesario, adaptar el tratamiento.

Metformina: Acidosis láctica debida a la metformina, desencadenada por una posible insuficiencia renal funcional relacionada con los diuréticos y, en particular, con los diuréticos del asa. No emplear metformina cuando la creatinemia es mayor de 15 mg/litro (135 micromoles/litro) en el hombre y 12 mg/litro (110 micromoles/litro) en la mujer.

Medios de contraste yodados: En caso de deshidratación provocada por los diuréticos, es mayor el riesgo de insuficiencia renal aguda, en particular si se utilizan dosis elevadas de medios de contraste yodados.

Se debe hidratar al paciente antes de la administración del producto yodado.



Calcio (sales de): Riesgo de hipercalcemia por disminución de la eliminación urinaria de calcio.

Ciclosporina, tacrolimus: Riesgo de aumento de la creatinemia sin modificación de los niveles circulantes de ciclosporina, incluso en ausencia de reducción hidrosalina.

Corticoesteroides, tetracosactida (sistémicos): disminución del efecto antihipertensor (retención de sodio y agua ocasionada por los corticoides).

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Habida cuenta de los efectos respectivos sobre el embarazo y la lactancia de cada una de las dos sustancias presentes en la asociación terapéutica, se desaconseja el uso de PRETERAX 5 durante el primer trimestre del embarazo. PRETERAX 5 está contraindicado durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo.

PRETERAX 5 está contraindicado durante la lactancia, por lo que se deberá tomar la decisión de suprimir la lactancia o bien de suspender el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia de este tratamiento para la madre.

Embarazo

Relacionadas con perindopril

No se aconseja el uso de IECA durante el 1er trimestre del embarazo. El uso de los IECA está contraindicado durante el 2º y 3er trimestres del embarazo.

Los datos epidemiológicos disponibles concernientes al riesgo de malformación después de una exposición a los IECA durante el 1er trimestre del embarazo no permiten llegar a una conclusión. Sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo de malformaciones congénitas. A no ser que el tratamiento con IECA sea considerado como esencial, se recomienda modificar el tratamiento antihipertensivo en los pacientes que planifiquen un embarazo por un medicamento que tenga un perfil de seguridad establecido durante el embarazo. En caso de diagnóstico de embarazo, el tratamiento con IECA debe ser suspendido inmediatamente, y comenzar un tratamiento alternativo de ser necesario.

Se sabe que la exposición prolongada a los IECA durante el segundo y tercer trimestres del embarazo puede causar fetotoxicidad (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y una toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia).

Se recomienda efectuar una ecografía fetal para verificar la función renal y los huesos del cráneo, en caso de exposición a partir del segundo trimestre de embarazo.

La presión arterial de los recién nacidos de madre tratada con IECA debe ser vigilada.

Relacionados con indapamida

No existen datos o son muy limitados (menos de 300 resultados de embarazo) con el uso de indapamida en mujeres embarazadas. Una exposición prolongada a los diuréticos tiazídicos durante el tercer trimestre de embarazo puede disminuir el volumen plasmático materno así como el flujo sanguíneo uteroplacentario, pudiendo provocar una isquemia fetoplacentaria y retraso en el crecimiento.

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos sobre la toxicidad reproductiva (ver "Datos preclínicos sobre seguridad").

Lactancia

PRETERAX 5 está contraindicado durante la lactancia.

Relacionados con Perindopril

Dada la ausencia de datos sobre el uso de perindopril durante la lactancia, se desaconseja la administración de PRETERAX 5. Es preferible emplear otros tratamientos con un perfil de seguridad bien conocido durante la lactancia, sobre todo en caso de recién nacidos y prematuros.

Relacionados con Indapamida

No existe información suficiente sobre la excreción de indapamida/metabolitos en la leche materna. Podría aparecer una hipersensibilidad a medicamentos derivados de sulfonamidas e hipopotasemia. No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes.

La indapamida está estrechamente relacionada con los diuréticos tiazídicos, los cuales se han asociado, durante la lactancia, con la disminución o incluso la supresión de la lactancia.

La indapamida está contraindicada durante la lactancia.

Fertilidad

Comunes a perindopril e indapamida

Los estudios de toxicidad reproductiva no han mostrado efectos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra. No se anticipan efectos sobre la fertilidad humana.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR VEHÍCULOS Y UTILIZAR MÁQUINAS

Los dos componentes activos, individualmente o combinados en PRETERAX 5 mg, no influyen sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, pero en algunos pacientes se pueden producir reacciones individuales relacionadas con la disminución de la presión arterial, sobre todo al comienzo del tratamiento o al asociar otro medicamento antihipertensor. Por tanto, la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas puede verse alterada.

REACCIONES ADVERSAS

a. Resumen del perfil de seguridad:

La administración de perindopril inhibe el eje renina-angiotensina-aldosterona y tiende a reducir la perdida de potasio inducida por la indapamida. En el 4% de los pacientes tratados con PRETERAX 5 mg se observa hipopotasemia (concentración de potasio <3,4 mmol/l).

Las reacciones adversas observadas más frecuentes notificadas son:

- con perindopril: mareos, cefalea, parestesia, disgeusia, alteraciones visuales, vértigo, acúfenos, hipotensión, tos, disnea, dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, diarrea, náuseas, vómitos, prurito, erupciones, calambres musculares y astenia.
- con indapamida: reacciones de hipersensibilidad, sobre todo dermatológicas, en pacientes con predisposición a reacciones alérgicas y asmáticas y erupciones maculopapulares.

b. Listado tabulado de reacciones adversas

Los siguientes efectos adversos han podido ser observados durante el tratamiento y clasificados de acuerdo con las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), muy raros ($< 1/10\ 000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Perindopril	Indapamida
Infecciones e infestaciones	Rinitis	Muy rara	-

IF-2019-110935922-APN-DGA#ANMAT

Nayla Sabbatella
 44763
 Dirección de Inspección
 Sanitaria Argentina

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Perindopril	Indapamida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Eosinofilia	Poco frecuente*	-
	Agranulocitosis	Muy rara	Muy rara
	Anemia aplásica	-	Muy rara
	Pancitopenia	Muy rara	-
	Leucopenia	Muy rara	Muy rara
	Neutropenia	Muy rara	-
	Anemia hemolítica	Muy rara	Muy rara
	Trombocitopenia	Muy rara	Muy rara
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (reacciones mayoritariamente dermatológicas, en pacientes con una predisposición a reacciones alérgicas y asmáticas)	-	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia	Poco frecuente*	-
	Hiperpotasemia, que revierte con la suspensión del tratamiento	Poco frecuente*	-
	Hiponatremia	Poco frecuente*	Frecuencia no conocida
	Hipercalcemia	-	Muy rara
	Reducción de potasio con hipopotasemia, especialmente grave en ciertas poblaciones con alto riesgo	-	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Alteraciones del humor	Poco frecuente	-
	Alteraciones del sueño	Poco frecuente	-
	Confusión	Muy rara	-
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Frecuente	-
	Cefalea	Frecuente	Rara
	Parestesia	Frecuente	Rara

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Perindopril	Indapamida
	Disgeusia	Frecuente	-
	Somnolencia	Poco frecuente*	-
	Síncope	Poco frecuente*	Frecuencia no conocida
	Ictus posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo	Muy rara	-
	Posibilidad de aparición de encefalopatía hepática en caso de insuficiencia hepática	-	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Alteraciones visuales	Frecuente	Frecuencia no conocida
	Miopía	-	Frecuencia no conocida
	Visión borrosa	-	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Frecuente	Rara
	Acúfenos	Frecuente	-
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Poco frecuente*	-
	Taquicardia	Poco frecuente*	-
	Angina de pecho	Muy rara	-
	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	Muy rara	Muy rara
	Infarto de miocardio, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en los pacientes de alto riesgo	Muy rara	-
	"Torsade de pointes" (potencialmente fatal)	-	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Hipotensión (y efectos relacionados con la hipotensión)	Frecuente	Muy rara
	Vasculitis	Poco frecuente*	-



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Perindopril	Indapamida
	Fenómeno de Raynaud	No conocida	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Frecuente	-
	Disnea	Frecuente	-
	Broncoespasmo	Poco frecuente	-
	Neumonía eosinofílica	Muy rara	-
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Frecuente	-
	Estreñimiento	Frecuente	Rara
	Diarrea	Frecuente	-
	Dispepsia	Frecuente	-
	Náuseas	Frecuente	Rara
	Vómitos	Frecuente	Poco frecuente
	Sequedad de boca	Poco frecuente	Rara
	Pancreatitis	Muy rara	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis	Muy rara	Frecuencia no conocida
	Función hepática anormal	-	Muy rara
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	Prurito	Frecuente	-
	Erupción	Frecuente	-
	Erupciones maculopapulares	-	Frecuente
	Urticaria	Poco frecuente	Muy rara
	Angioedema	Poco frecuente	Muy rara
	Purpura	-	Poco frecuente
	Hiperhidrosis	Poco frecuente	-
	Reacciones de fotosensibilidad	Poco frecuente *	Frecuencia no conocida
	Pemfigoide	Poco frecuente *	-

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Perindopril	Indapamida
	Empeoramiento de la psoriasis	Rara *	-
	Eritema multiforme	Muy rara	-
	Necrólisis epidérmica tóxica	-	Muy rara
	Síndrome Stevens-Johnson	-	Muy rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares	Frecuente	-
	Posible empeoramiento de un lupus eritematoso diseminado ya establecido	-	Frecuencia no conocida
	Artralgia	Poco frecuente*	-
	Mialgia	Poco frecuente*	-
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal	Poco frecuente	-
	Insuficiencia renal aguda	Muy rara	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*	-
	Fatiga	-	Rara
Exploraciones complementarias	Urea elevada en sangre	Poco frecuente *	-
	Creatinina elevada en sangre	Poco frecuente *	-
	Bilirrubina elevada en sangre	Rara	-
	Enzimas hepáticas aumentadas	Rara	Frecuencia no conocida
	Disminución de la hemoglobina y disminución del hematocrito	Muy rara	-
	Glucemia aumentada	-	Frecuencia no conocida

Nayla Saubert
M.N. 14763
Dir. Técnica
Servier Argentina S.A.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Perindopril	Indapamida
	Uricemia aumentada	-	Frecuencia no conocida
	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado	-	Frecuencia no conocida
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Caída	Poco frecuente *	-

**Frecuencia calculada a partir de 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 de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de notificación nacional.

Se han reportado casos de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) con otros IECAs. El SIADH se puede considerar como una complicación muy rara, pero posible, asociada con el tratamiento con IECAs incluyendo el perindopril.

SOBREDOSIS

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría R. Gutiérrez T.E.: (011) 4962-6666/2247, Hosp. A. Posadas, T.E.: (011) 4654-6648/4658-7777, Cátedra de toxicología Facultad de Medicina UBA, T.E.: (011) 4962-3822/4263, Centro de asistencia toxicológica La Plata, T.E.: (0221) 451-5555.

Síntomas

La reacción adversa más probable, en caso de sobredosis, es la hipotensión, a veces asociada con náuseas, vómitos, calambres, vértigos, somnolencia, estados de confusión, oliguria, la cual puede progresar a anuria (por hipovolemia). Se pueden producir trastornos hidroelectrolíticos (hiponatremia, hipopotasemia).

Tratamiento

Las primeras medidas consisten en eliminar rápidamente los productos ingeridos mediante lavado gástrico y/o administración de carbón activado; luego se debe restablecer el equilibrio hidroelectrolítico en un centro especializado hasta la normalización del estado del paciente.

Si sobreviene una hipotensión importante, se puede combatir colocando al paciente en decúbito, con la cabeza baja y, si es necesario, mediante una perfusión intravenosa de solución salina isotónica o mediante cualquier otro medio de expansión de la volemia.

El perindoprilato, la forma activa del perindopril, es dializable.

PRESENTACIONES

Envases de 30 comprimidos.

178

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

A temperatura no mayor a 30°C y en su envase original perfectamente cerrado.
No utilizar pasada la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Aspecto de Preterax 5mg: Los comprimidos recubiertos de Preterax 5mg son blancos, con forma de bastón. Un comprimido recubierto contiene 5mg de perindopril arginina y 1,25mg de indapamida.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 47.504.

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie - Francia

Representante e Importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. Castaños 3222 - (CP1406IHS) Capital Federal.

Tel: 0800-777-SERVIER (7378437)

www.servier.com.ar

Directora Técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.

Última versión: fecha de aprobación ANMAT

Nayla Sabbatella
M.N. 14783
Directora Técnica
Servier Argentina S.A.

IF-2019-110935922-APN-DGA#ANMAT

23



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-109937784 PROSP 5

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.11 20:28:40 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.11 20:28:42 -03:00

066

Proyecto de Prospecto
PRETERAX® / PERINDOPRIL - INDAPAMIDA
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
Industria Francesa

Este medicamento es libre de gluten

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene: Perindopril arginina 2,5 mg. (Corresponde a Perindopril base 1,6975) Indapamida 0,625 mg.

Excipientes: Lactosa monohidratada; Estearato de magnesio (E470B); Maltodextrina; Sílice coloidal anhidra (E551); Carboximetilalmidón sódico (A); Glicerol (E422); Hipromelosa (E464); Macrogol 6000; Dióxido de titanio (E171).

INDICACIONES

Hipertensión arterial esencial.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Preterax es la asociación del Perindopril, sal de arginina, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, y de la Indapamida, un diurético cloro sulfonamida. Sus propiedades farmacológicas derivan de las de cada uno de los componentes considerados por separado, añadido a las acciones aditivas de los dos productos asociados.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Grupo Fármaco terapéutico: Perindopril y diuréticos.

Código ATC: C09BA04

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Mecanismo de acción

Relacionado con Preterax:

Produce una sinergia aditiva de los efectos antihipertensivos de los dos componentes.

Relacionado con Perindopril:

Es un inhibidor de la enzima convertidora (IECA) de la angiotensina I en angiotensina II, sustancia vasoconstrictora que al mismo tiempo estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal, y por otro lado la degradación de la bradiquinina en heptapéptidos inactivos.

Sus efectos son:

- Disminución de la secreción de aldosterona,
- Elevación de la actividad de la renina plasmática con eliminación de retrocontrol negativo ejercido por la aldosterona,
- Disminución de las resistencias periféricas totales con acción sobre el territorio muscular y renal sin que dicha disminución se acompañe de

IF-2019-110935922-APN-DGA#ANMAT

Navia S.A.
14765
Directora Técnica
Argentina S.A.

retención hidrosalina o taquicardia refleja cuando se administra de forma prolongada.

La acción antihipertensiva del Perindopril se manifiesta también en los pacientes con concentración de renina baja o normal.

El Perindopril actúa por medio de su metabolito activo, el perindoprilato, mientras que otros metabolitos son inactivos.

Reduce el trabajo del corazón:

- por efecto vasodilatador venoso, probablemente debido a una modificación del metabolismo de las prostaglandinas: disminución de la precarga,
- disminuyendo las resistencias periféricas totales: disminución de la poscarga.

Los estudios realizados en pacientes con insuficiencia cardiaca han puesto de relieve:

- una disminución de las presiones de llenado de ambos ventrículos,
- disminución de las resistencias vasculares periféricas totales,
- un aumento del gasto cardíaco y una mejoría del índice cardíaco,
- un incremento del flujo sanguíneo regional en el músculo.

Asimismo, también una mejoría en las pruebas de esfuerzo.

Relacionado con Indapamida:

La Indapamida es un derivado sulfamídico con un núcleo indol, relacionado con los diuréticos tiazídicos desde el punto de vista farmacológico y que actúa inhibiendo la reabsorción de sodio en el segmento cortical de dilución. Este fármaco aumenta la excreción urinaria de sodio y cloruros y, en menor grado, la excreción de potasio y magnesio, incrementando la diuresis y ejerciendo una acción antihipertensiva.

Efectos farmacodinámicos:

Relacionados con el Preterax:

En el hipertenso, sin tener en cuenta la edad, ejerce un efecto antihipertensivo dependiente de la dosis sobre las presiones arteriales diastólicas y sistólicas en decúbito y de pie. Este efecto antihipertensivo se prolonga durante 24 hs. La reducción de la presión se obtiene en menos de un mes, sin taquifilaxia; la suspensión del tratamiento no se acompaña de efecto rebote. En estudios clínicos, la administración simultánea de Perindopril e Indapamida tuvo efectos antihipertensores de tipo sinérgico en relación con cada uno de los productos administrados por separado. No se ha estudiado el efecto de la asociación a dosis bajas de Preterax en la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

PICXEL, un estudio multicéntrico, aleatorizado, en doble ciego, controlado contra enalapril evaluó por ecografía los efectos de la asociación Perindopril/Indapamida en monoterapia sobre la hipertrofia ventricular izquierda (HVI).

En el estudio PICXEL, los pacientes hipertensos con HVI (definida por un índice de masa ventricular izquierda (IMVI) > 120 g/m² en hombres y > 100 g/m² en mujeres) fueron distribuidos de manera aleatoria en 2 grupos para un año de tratamiento: Perindopril tert-butilamina 2 mg (i.e. 2,5 mg de Perindopril arginina)/Indapamida 0,625 o enalapril 10 mg, en una toma al día. La posología podía ser adaptada en función del control de la presión arterial hasta alcanzar Perindopril tert-butilamina 8 mg (o sea 10 mg de Perindopril arginina)/Indapamida 2,5 mg o enalapril 40 mg en una toma al día. Sólo el 34% de los pacientes continuaron a ser tratados con Perindopril tert-butilamina 2 mg (o sea 2,5 mg de Perindopril arginina)/Indapamida 0,625 mg (contra un 20% con enalapril 10 mg).

Al final del tratamiento, la IMVI había disminuido de manera significativamente mayor en el grupo Perindopril/Indapamida (-10,1 g/m²) que en el grupo enalapril (-1,1 g/m²) en la población total de pacientes aleatorizados. La diferencia de variación de la IMVI entre los dos grupos era de -8,3 g/m² (IC95% (-11,5, -5,0), p<0,0001).

Se obtuvo un efecto más importante sobre la IMVI a la dosis de Perindopril 8 mg (o sea 10 mg de Perindopril arginina)/Indapamida 2,5 mg.

Con respecto a la presión arterial, las diferencias medias estimadas entre los 2 grupos en la población aleatorizada fueron respectivamente de -5,8 mmHg (IC 95% (-7,9, -3,7), p<0,001) para la presión arterial sistólica y de -2,3 mmHg (IC95% (-3,6, -0,9), p=0,0004) para la presión arterial diastólica, en favor del grupo Perindopril/Indapamida.

Relacionados con Perindopril:

Perindopril es activo en todos los estadios de la hipertensión arterial: leve, moderada o severa; se observa una reducción de las presiones arteriales sistólica y diastólica, tanto en decúbito como de pie.

La actividad antihipertensiva es máxima entre 4 y 6 horas después de una toma única y se mantiene como mínimo durante 24 horas.

El bloqueo residual de la enzima convertidora a las 24 horas está aumentando: se sitúa alrededor del 80%.

En los pacientes que responden, la tensión arterial se normaliza al cabo de un mes de tratamiento y se mantiene sin taquifilaxia.

La interrupción del tratamiento no se acompaña de efecto rebote de la hipertensión arterial.

El Perindopril posee propiedades vasodilatadoras y de restablecimiento de la elasticidad de los grandes troncos arteriales, corrige los cambios histomorfométricos de las arterias de resistencia y disminuye la hipertrofia ventricular izquierda.

En caso de necesidad, la adición de un diurético tiazídico produce una sinergia de tipo aditivo.

La asociación de un inhibidor de la enzima convertidora y de un diurético tiazídico disminuye el riesgo de hipopotasemia inducida por el diurético solo.

Relacionados con Indapamida:

La Indapamida, en monoterapia, ejerce un efecto antihipertensivo que se prolonga durante 24 horas. Este efecto aparece a dosis a las cuales las propiedades diuréticas son mínimas.

Su actividad antihipertensiva está relacionada con una mejoría de la distensibilidad arterial y con una disminución de las resistencias vasculares periféricas totales y arteriolares.

Este medicamento reduce la hipertrofia ventricular izquierda.

Por encima de una cierta dosis, se alcanza una meseta de efecto antihipertensivo con los diuréticos tiazídicos y los fármacos relacionados, mientras que los efectos adversos continúan aumentando. En caso de que el tratamiento no resulte eficaz, no hay que aumentar la dosis.

Por otro lado, se ha demostrado en el hipertenso que la Indapamida a corto, medio y largo plazo:

- no afecta al metabolismo lipídico: triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL,
- no afecta al metabolismo de los carbohidratos, incluso en pacientes hipertensos diabéticos.

IF-2019-110935922-APN-DGA#ANMAT

Nayla Sabbatena
M.N. 14763
Directora
Servier Argentina S.A.

Datos de ensayos clínicos del bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Dos grandes estudios 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)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia.

Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskiren que en el de placebo.

Población pediátrica: No existen datos disponibles con Preterax 2,5 mg en niños.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Relacionadas con Preterax:

La administración de la asociación Perindopril / Indapamida no modifica los parámetros farmacocinéticos con relación a su administración por separado.

Relacionadas con Perindopril:

Absorción y biodisponibilidad

Por vía oral, el Perindopril se absorbe rápidamente y alcanza la concentración máxima en 1 hora. La semivida plasmática de Perindopril es de 1 hora.

Dado que la ingesta de alimentos disminuye la conversión a perindoprilato, y por tanto la biodisponibilidad, el perindopril debe administrarse por vía oral en una sola toma al día por la mañana antes del desayuno.

Distribución

El volumen de distribución es aproximadamente de 0,2 l/kg para perindoprilato libre. La unión a proteínas plasmáticas es del 20 %, principalmente a la enzima convertidora de angiotensina, pero depende de la concentración.

Biotransformación

El perindopril es un profármaco. El 27% de la dosis administrada de Perindopril alcanza la circulación sanguínea como el metabolito activo, perindoprilato. Además del perindoprilato activo, el Perindopril produce cinco metabolitos inactivos. La concentración plasmática máxima de perindoprilato se alcanza a las 3 o 4 horas.

Eliminación

El volumen de distribución es de aproximadamente 0,2 L/kg para perindoprilato libre. El perindoprilato se elimina por la orina y la semivida efectiva de eliminación de la fracción libre es de aproximadamente 17 horas, alcanzándose el estado de equilibrio a los 4 días.

Linealidad/no linealidad

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: La eliminación del perindoprilato es más lenta en ancianos y también en enfermos con insuficiencia cardiaca o renal.

Insuficiencia renal: En insuficiencia renal es deseable un ajuste de dosis dependiendo del grado de insuficiencia (clearance de creatinina).

En caso de diálisis: La eliminación del perindoprilato en la diálisis es de 70 ml/min.

Cirrosis: En el paciente cirrótico, la cinética del Perindopril varía: la eliminación hepática de la molécula original disminuye a la mitad. Sin embargo, la cantidad de perindoprilato formado no disminuye, por lo cual no se necesita ningún ajuste de la dosis.

Relacionadas con la Indapamida:Absorción

Se absorbe con rapidez y en su totalidad en el tracto digestivo. La concentración plasmática máxima se alcanza a la hora de la toma oral.

Distribución

La unión a las proteínas plasmáticas es del 79%.

Biotransformación y eliminación

La vida media oscila entre 14 y 24 horas (media de 18 horas). Las administraciones reiteradas no provocan acumulación. La eliminación es esencialmente urinaria (70% de la dosis) y fecal (22%) en forma de metabolitos inactivos.

Poblaciones especialesInsuficiencia renal

Los parámetros farmacocinéticos no varían en pacientes con insuficiencia renal.

DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

La asociación presenta una toxicidad ligeramente mayor que la de sus componentes. Las manifestaciones renales no parecen potenciarse en la rata. No

IF-2019-110935922-APN-DGA#ANMAT

Ministerio de Salud
Dirección Nacional de
Servier Argentina S.A.
5

obstante, la asociación produjo toxicidad gastrointestinal en el perro y pareció aumentar los efectos tóxicos maternos en la rata (con relación al Perindopril). Sin embargo, estos efectos adversos se manifiestan con niveles de dosis correspondientes a un margen de seguridad muy marcado en comparación con a los utilizados en terapéutica.

Los estudios preclínicos realizados por separado con Perindopril e Indapamida no muestran potencial genotóxico, o carcinogénico. Los estudios de toxicidad reproductiva no han mostrado efecto embriotóxico ni teratogénico ni afectación de la fertilidad.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral. Posología según indicación médica.

Un comprimido de Preterax en una toma diaria preferentemente por la mañana, y antes del desayuno.

En caso de no poder controlar la presión arterial, después de un mes de tratamiento puede duplicarse la dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: el tratamiento debe iniciarse a la dosis normal de un comprimido de Preterax al día.

Pacientes con insuficiencia renal: en caso de insuficiencia renal grave (clearance de la creatinina < 30 ml/min), el tratamiento está contraindicado.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina de 30-60 ml/min) la dosis máxima debería ser un comprimido de Preterax al día.

En pacientes con clearance de creatinina mayor o igual a 60 ml/min, no es necesario modificar la dosis.

La práctica médica normal incluye control periódico de la creatinina y del potasio.

Pacientes con insuficiencia hepática: En caso de insuficiencia hepática grave, el tratamiento está contraindicado. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, no es necesario modificar la dosis.

Niños y adolescentes: No se ha establecido la eficacia y seguridad de Perindopril, solo o en combinación, en niños y adolescentes. No se dispone de datos, por lo que Preterax no debe utilizarse en niños y adolescentes.

CONTRAINDICACIONES

Relacionadas con Preterax:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes dializados.
- Pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada no tratada.

Relacionadas con Perindopril:

- Hipersensibilidad al Perindopril o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).
- Antecedentes de angioedema (edema de Quincke) relacionados con la toma de un IECA.
- Angioedema idiopático/hereditario.
- Segundo y tercer trimestres de embarazo.
- Uso concomitante de PRETERAX con medicamentos con aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver "Interacciones medicamentosas" y "Propiedades Farmacodinámicas").
- Uso concomitante con sacubitril/valsartán.

- Tratamientos extracorpóreos que implican el contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente.
- Estenosis bilateral significativa de las arterias renales o estenosis de la arteria del único riñón funcional.

Relacionadas con Indapamida:

- Hipersensibilidad a Indapamida o a cualquier otra sulfonamida.
- Insuficiencia renal grave (clearance de creatinina por debajo de 30 ml/min.).
- Encefalopatía hepática.
- Insuficiencia hepática grave.
- Hipopotasemia.
- Como regla general, es desaconsejable utilizar este medicamento en combinación con fármacos antiarrítmicos que produzcan torsión de punta.
- Lactancia.

ADVERTENCIAS

Relacionadas a Preterax:

No se ha observado ninguna reducción significativa de los efectos indeseables con la asociación fija a baja dosis de Preterax, en comparación con las dosis más bajas recomendadas para cada uno de los componentes, excepto las hipopotasemias. Un aumento de la frecuencia de las reacciones idiosincrásicas en los pacientes expuestos simultáneamente a dos agentes anti-hipertensivos nuevos no puede ser excluido. Para minimizar este riesgo el paciente debe ser supervisado con atención.

Litio: La combinación de litio con la asociación de Perindopril e Indapamida no está generalmente recomendada.

Relacionadas con Perindopril:

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

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver "Interacciones medicamentosas" y Propiedades Farmacológicas").

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, esta solo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio:

La combinación de perindopril con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio no está generalmente recomendada (ver "Interacciones medicamentosas").

IF-2019-110935922-APN-DGA#ANMAT

Nayla Sabbatella
M.N. 14763
Licenciada en Técnica
Servier Argentina

Neutropenia/agranulocitosis/trombocitopenia/anemia:

Se han señalado casos de neutropenia/agranulocitosis, de trombocitopenia y de anemia en pacientes que recibían inhibidores de la enzima convertidora. Es raro que una neutropenia ocurra en pacientes con una función renal normal y ningún otro factor de riesgo. El Perindopril debe ser utilizado con precaución en pacientes que presenten una enfermedad vascular del colágeno, que reciban un tratamiento inmuno-supresor, alopurinol o procainamida, o una asociación de estos factores de riesgo, en particular si existe una alteración pre-existente de la función renal. Algunos de estos pacientes han presentado infecciones graves, que en algunos casos no respondían a una antibioterapia intensiva. Si se utiliza el Perindopril en esos pacientes, se aconseja una supervisión regular de la fórmula sanguínea (recuento de glóbulos blancos) y los pacientes deben ser advertidos de señalar cualquier signo de infección (por ejemplo: dolor de garganta, fiebre) (Ver "Interacciones medicamentosas" y "Reacciones adversas").

Hipertensión renovascular

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

Hipersensibilidad /Angioedemas:

Rara vez se ha señalado angioedema de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con un inhibidor de la enzima convertidora, incluyendo el Perindopril (Ver "Reacciones adversas"). Esta reacción puede aparecer en cualquier momento del tratamiento. En tales casos, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Perindopril y observar al paciente hasta la desaparición completa de los síntomas. Cuando el edema solo afecta a la cara y los labios, la evolución es en general regresiva sin tratamiento, aunque los antihistamínicos han demostrado ser útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema asociado a un edema laríngeo puede ser mortal. Cuando afecta a la lengua, la glotis o la laringe, puede resultar en una obstrucción de las vías respiratorias. Se debe administrar rápidamente un tratamiento apropiado con una inyección subcutánea de adrenalina 1/1.000 (0,3 ml a 0,5 ml) y/o tomar otras medidas que liberen las vías respiratorias. La frecuencia de angioedema señalada es más elevada en los pacientes de raza negra que en los de otras razas.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado a la administración de un inhibidor de la enzima convertidora podrían tener un mayor riesgo de presentar un angioedema con un tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora.

Un angioedema intestinal ha sido raramente señalado en pacientes tratados con un inhibidor de la enzima convertidora. Estos pacientes presentaron dolores abdominales (con o sin náuseas o vómitos); en ciertos casos no estuvo precedido de un angioedema facial y los niveles de la C-1 esterasa eran normales. El diagnóstico fue efectuado por un escán abdominal, ecografía, o durante cirugía y los síntomas desaparecieron al cesar el tratamiento por IECA. El angioedema intestinal debe ser parte del diagnóstico diferencial en caso de dolor abdominal en pacientes bajo IECA.

La combinación de perindopril con sacubitril/valsartán está contraindicada debido al aumento de riesgo de angioedema (ver "Contraindicaciones"). El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar hasta 36 horas después de tomar la última dosis de perindopril. Si se interrumpe el tratamiento con sacubitril/valsartán, el tratamiento con perindopril no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitril/valsartán (ver "contraindicaciones" e "Interacciones medicamentosas"). El uso concomitante con otros inhibidores de la endopeptidasa neutra (EPN) (por ejemplo, racecadotril) e IECAs también puede aumentar el riesgo de angioedema (ver "Interacciones medicamentosas"). Por lo tanto, se necesita una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo antes de iniciar el tratamiento con inhibidores de la EPN (por ejemplo, racecadotril) en pacientes tratados con perindopril.

Uso concomitante de inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus):

Pacientes tratados de forma concomitante con inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) pueden tener mayor riesgo de angioedema (es decir, hinchazón de las vías respiratorias o lengua, con o sin afectación respiratoria) (Ver "Interacciones medicamentosas").

Reacciones anafilactoides durante desensibilización: Se han señalado casos aislados de reacciones anafilactoides prolongadas, amenazando la vida del paciente, con la administración de un inhibidor de la enzima convertidora durante tratamientos de desensibilización con veneno de himenópteros (abejas, avispas). Los inhibidores de la enzima convertidora deben ser utilizados con precaución en pacientes alérgicos tratados para desensibilización y evitados en aquellos que reciban una inmunoterapia con venenos (suero anti-veneno).

No obstante, estas reacciones pueden ser evitadas interrumpiendo de manera transitoria el tratamiento con el inhibidor de la enzima convertidora durante por lo menos 24 horas en los pacientes que requieran tanto un tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora como una desensibilización.

Reacciones anafilactoides durante una aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL): Raramente, los pacientes tratados con IECA han presentado reacciones anafilactoides que pueden ser fatales, durante una aféresis de lipoproteínas de baja densidad por adsorción con sulfato de dextrano. Estas reacciones pueden ser evitadas en los pacientes suspendiendo transitoriamente el tratamiento con IECA antes de cada aféresis.

Pacientes hemodializados: Se han señalado reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alta permeabilidad (por ejemplo, AN 69®) y tratados con un IECA. Se debe utilizar otro tipo de membrana de diálisis u otra clase de agente antihipertensivo en estos pacientes.

Hiperaldosteronismo primario

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

IF-2019-110935922-APN-DGA#ANMAT

Nayla Sabbatella
Directora Técnica
Servier Argentina S.A.

Embarazo: Los IEC no deben ser comenzados durante el embarazo. A no ser que el tratamiento con IEC sea considerado como esencial, se recomienda que las pacientes que planean un embarazo modifiquen su tratamiento antihipertensivo por un medicamento con un perfil de seguridad establecido durante el embarazo. En caso de diagnóstico de embarazo, el tratamiento por IEC debe ser suspendido inmediatamente y un tratamiento alternativo comenzado si necesario (ver "Contraindicaciones" y "Fertilidad, Embarazo y Lactancia").

Relacionadas con Indapamida:

Encefalopatía hepática

En caso de afección hepática, los diuréticos tiazídicos y afines pueden inducir una encefalopatía hepática. En este caso, se debe suspender inmediatamente la administración del diurético.

Fotosensibilidad: Se han señalado casos de fotosensibilidad con los diuréticos tiazídicos o relacionados. Si una reacción de fotosensibilidad ocurre durante el tratamiento, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si se considera necesaria la administración de un diurético, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol y a los UVA artificiales.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Común a perindopril e indapamida

Insuficiencia renal: En caso de insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <30 ml/min.), el tratamiento está contraindicado.

En algunos hipertensos sin lesión renal previa aparente y cuya evaluación ponga de relieve una insuficiencia renal funcional, se interrumpirá el tratamiento y luego se iniciará de nuevo con una dosis reducida o bien con uno solo de los componentes.

En estos enfermos, la práctica médica normal requiere un monitoreo periódico del potasio y de la creatinina, después de 15 días de tratamiento y luego cada 2 meses durante el periodo de estabilización terapéutica. Se ha comunicado insuficiencia renal principalmente en pacientes con insuficiencia cardiaca grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal.

El medicamento normalmente no se recomienda en caso de estenosis de la arteria renal bilateral o de un único riñón funcionante.

Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico: Hay un riesgo de hipotensión repentina en presencia de depleción sódica preexistente (en particular en individuos con estenosis de la arteria renal). Por tanto, se investigarán sistemáticamente los signos clínicos de desequilibrio hidroelectrolítico que puedan sobrevenir con motivo de un episodio intercurrente de diarrea o vómitos. En estos pacientes se monitorearán de forma regular los electrolitos plasmáticos.

Una hipotensión importante puede necesitar la aplicación de una perfusión intravenosa de solución salina isotónica.

La hipotensión transitoria no es una contraindicación para proseguir el tratamiento. Después de restablecer una volemia y una presión arterial satisfactorias, es posible reanudar el tratamiento con una dosis reducida o bien con uno solo de los componentes.

Potasemia: La asociación de Perindopril e Indapamida no excluye la aparición de hipopotasemia, sobre todo en pacientes diabéticos o con insuficiencia renal.

Como ocurre con todos los antihipertensivos en combinación con un diurético, es necesario controlar de manera regular el potasio plasmático.

Excipientes con efecto notorio

Este medicamento contiene Lactosa. Los pacientes con intolerancia a galactosa, con insuficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa (enfermedades hereditarias muy poco frecuentes) no deben tomar este medicamento.

Niveles de sodio

Preterax contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente "exento de sodio".

Relacionadas con Perindopril:

Tos: Se ha descrito una tos seca al usar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Ésta se caracteriza por su persistencia, así como por su desaparición al suspender el tratamiento. Si aparece este síntoma, se debe tener en cuenta la etiología iatrogénica. En el caso en que la prescripción de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina sea indispensable, se considerará la continuación del tratamiento.

Niños y adolescentes: No se ha establecido ni la eficacia ni la tolerancia del Perindopril en niños y adolescentes, solo o asociado.

Riesgo de hipotensión arterial y/o de insuficiencia renal (en caso de insuficiencia cardíaca, reducción hidrosalina, etc): Se ha observado una estimulación pronunciada del sistema renina-angiotensina-aldosterona durante reducciones hidrosalinas importantes (dieta estricta baja en sal o tratamiento diurético prolongado), en pacientes con una presión arterial inicialmente baja, en caso de estenosis de la arteria renal, insuficiencia cardíaca congestiva o cirrosis ascítico-edematosa.

El bloqueo de este sistema por un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina puede provocar, sobre todo tras la primera toma y en el transcurso de las dos primeras semanas de tratamiento, un descenso brusco de la presión arterial y/o, una elevación de la creatinina plasmática que muestre una insuficiencia renal funcional.

A veces, esto puede desencadenarse de forma aguda, aunque raramente, y con un plazo de tiempo variable para su aparición. En estos casos, el tratamiento debe iniciarse a una dosis menor y aumentarla progresivamente.

Pacientes de edad avanzada: Se debe valorar la función renal y la potasemia antes de comenzar el tratamiento. La dosis inicial se adaptará posteriormente en función de la respuesta de la presión arterial, especialmente si hay reducción hidrosalina, a fin de evitar una hipotensión repentina.

Pacientes con aterosclerosis diagnosticada: el riesgo de hipotensión es común a todos los pacientes, pero es necesario ser particularmente prudente con los que presentan cardiopatía isquémica o insuficiencia circulatoria cerebral, comenzando en estos casos el tratamiento con una dosis más baja.

Hipertensión renovascular: el tratamiento de la hipertensión renovascular consiste en revascularización. Sin embargo, los inhibidores de la enzima

IF-2019-110935922-APN-DGA#ANMAT

Nayla
M.N. 14765
Directora Técnica
Servier Argentina S.A.

convertidora de angiotensina pueden ser beneficiosos en los enfermos que padecen hipertensión renovascular y que están pendientes de una intervención quirúrgica correctora o cuando dicha intervención no es posible.

Si Preterax se prescribe a pacientes con diagnóstico o sospecha de estenosis de la arteria renal, el tratamiento se debe iniciar en un hospital con una dosis baja, vigilando la función renal y la potasemia, puesto que algunos pacientes han desarrollado una insuficiencia renal funcional, reversible al suspender el tratamiento.

Insuficiencia cardíaca/insuficiencia cardíaca grave: En los pacientes con insuficiencia cardíaca grave (estadio IV) o con diabetes insulino dependiente (tendencia espontánea a la hiperpotasemia), el tratamiento se iniciará bajo supervisión médica con una dosis inicial reducida. No se debe interrumpir el tratamiento con un beta-bloqueante en los hipertensos que padezcan insuficiencia coronaria: el IECA se añadirá al beta-bloqueante.

Pacientes diabéticos: En pacientes con diabetes mellitus insulino dependiente (tendencia espontánea a la hiperpotasemia), el tratamiento se iniciará bajo supervisión médica con una dosis inicial reducida.

En los pacientes diabéticos tratados previamente con antidiabéticos orales o insulina, la glucemia debe ser estrictamente controlada, en particular durante el primer mes de tratamiento con un IECA (Ver "Interacciones medicamentosas").

Particularidades étnicas: Al igual que los otros IECA, el Perindopril es aparentemente menos eficaz sobre la disminución de la presión arterial en los pacientes de raza negra que en los de otra raza, probablemente debido a una frecuencia más elevada de estados de renina bajos en la población de raza negra.

Intervención quirúrgica/Anestesia: En caso de anestesia, y sobre todo cuando la anestesia es practicada utilizando agentes con un potencial hipotensor, los inhibidores de la enzima convertidora pueden causar hipotensión. Por tanto, se recomienda una interrupción terapéutica, cuando posible, el día antes de la intervención para los inhibidores de la enzima convertidora de acción prolongada, como el Perindopril.

Estenosis de la válvula mitral o aórtica / cardiomiopatía hipertrófica: Los inhibidores de la enzima convertidora deben ser utilizados con precaución en pacientes con una obstrucción de la vía de eyección del ventrículo izquierdo.

Insuficiencia hepática: Rara vez, los IECA se han asociado con un síndrome que se inicia con una ictericia colestásica y que puede llevar a una necrosis hepática fulminante y (en ocasiones) muerte. No se comprende el mecanismo de este síndrome. Aquellos pacientes que estén tomando IECA y que desarrollen ictericia o un aumento considerable de las enzimas hepáticas deben suspender el IECA y recibir un seguimiento médico apropiado.

Hiperpotasemia: Se han observado elevaciones de la potasemia en algunos pacientes tratados con IECA, incluido el Perindopril. Los factores de riesgo de la hiperpotasemia son una insuficiencia renal, una degradación de la función renal, la edad (> 70 años), la diabetes, los eventos intercurrentes como la deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica, utilización

concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo: espironolactona, eplerenona, triamtireno, amilorida), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio o la administración de otros tratamiento que aumentan la potasemia (por ejemplo: heparina, cotrimoxazol también denominado trimetoprima/sulfametoxazol), otros inhibidores de ECA, antagonistas de la angiotensina II, ácido acetilsalicílico ≥ 3 g/día, inhibidores de la COX-2 y AINES no selectivos, agentes inmunosupresores tales como ciclosporina o tacrolimus, trimetoprima). El uso de suplementos de potasio, de diuréticos ahorradores de potasio o de sucedáneos de la sal que contienen potasio, en particular en pacientes con una función renal alterada, puede provocar una elevación significativa de la potasemia. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, a veces fatales. Si el uso concomitante de los agentes mencionados anteriormente es considerado necesario, deben ser utilizados con precaución y un control frecuente de la potasemia debe ser efectuado.

Relacionadas con Indapamida:

Equilibrio hidroelectrolítico:

Natremia: Se debe controlar antes de comenzar el tratamiento y luego a intervalos regulares. La disminución de la natremia puede ser inicialmente asintomática, por lo cual un control regular es indispensable. Dicho control debe ser más frecuente en ancianos y pacientes cirróticos (Ver "Reacciones adversas" y "Sobredosis"). Cualquier tratamiento diurético puede provocar una hiponatremia, de consecuencias a veces graves. La hiponatremia junto con hipovolemia puede causar deshidratación e hipotensión ortostática. La pérdida concomitante de iones cloruro puede llevar a una alcalosis metabólica compensatoria secundaria: la incidencia y el grado de este efecto son leves.

Potasemia: La reducción del potasio con hipopotasemia constituye el riesgo principal de los diuréticos tiazídicos y afines. Se debe prevenir el riesgo de aparición de hipopotasemia ($<3,4$ mmol/l) en algunas poblaciones de alto riesgo, como los ancianos y/o desnutridos, tanto si están o no polimedicados, los cirróticos con edemas y ascitis, los enfermos coronarios y los que presentan insuficiencia cardiaca.

En estos casos, la hipopotasemia aumenta la toxicidad cardiaca de los glucósidos cardiacos y el riesgo de trastornos del ritmo.

Los pacientes que presentan un intervalo QT prolongado, ya sea su origen congénito o iatrogénico, son también de riesgo. La hipopotasemia, así como la bradicardia, actúa como un factor que favorece la aparición de trastornos graves del ritmo, en particular torsiones de punta, potencialmente mortales.

En todos los casos, son necesarios controles más frecuentes de la potasemia. El primer control del potasio plasmático se debe efectuar durante la primera semana posterior al inicio del tratamiento. Si se detecta una hipopotasemia, es necesaria su corrección.

Calcemia: Los diuréticos tiazídicos y afines pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y provocar un aumento ligero y transitorio de la Calcemia. Una hipercalcemia manifiesta puede estar relacionada con un hiperparatiroidismo no diagnosticado. En este caso, se debe interrumpir el tratamiento antes de investigar la función paratiroidea.



Glucemia: En los diabéticos, es importante controlar la glucemia, sobre todo en presencia de hipopotasemia.

Ácido úrico: En los pacientes hiperuricémicos, puede aumentar la tendencia a las crisis de gota.

Función renal y diuréticos: Los diuréticos tiazídicos y afines son solo totalmente eficaces cuando la función renal es normal o está ligeramente alterada (creatininemia inferior a valores del orden de 25 mg/l, es decir, 220 µmol/l para un adulto).

En ancianos, se debe adaptar la creatininemia en función de la edad, del peso y del sexo del paciente, según la fórmula de Cockroft:

$Clcr = (140 - \text{edad}) \times \text{peso} / 0,814 \times \text{creatininemia}$

Con: la edad expresada en años

el peso en kg

la creatininemia en µmol/l.

Esta fórmula es válida para un hombre anciano y se debe corregir para las mujeres, multiplicando el resultado por 0,85.

La hipovolemia, secundaria a la pérdida de agua y de sodio inducida por el diurético al principio del tratamiento, implica una reducción del filtrado glomerular. El resultado puede ser un aumento de la urea sanguínea y de la creatininemia. Esta insuficiencia renal transitoria no tiene consecuencias negativas en el paciente con función renal normal, pero puede agravar una insuficiencia renal previa.

Deportistas: Los deportistas deben saber que este medicamento contiene una sustancia activa que puede inducir una reacción positiva en las pruebas practicadas durante los controles "anti-doping".

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado: Las sulfonamidas, o los derivados de sulfonamida, son medicamentos que pueden causar una reacción idiosincrática derivando en una miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado.

El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede llevar a una pérdida permanente de visión. El tratamiento principal es interrumpir la toma del medicamento lo más rápido posible. Puede ser necesario considerar una atención médica urgente o tratamientos quirúrgicos si la presión intraocular permanece descontrolada. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a la sulfonamida o a la penicilina.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Relacionadas con Preterax:

Uso concomitante desaconsejado:

Litio: Durante la administración concomitante de litio con IECA se han notificado aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad. No se recomienda el uso asociado de Perindopril e Indapamida con litio, pero si la asociación resulta necesaria, se deberá realizar un seguimiento cuidadoso de los niveles séricos de litio.

Usos concomitantes que requieren precauciones especiales de empleo:

Baclofeno: Aumento del efecto antihipertensivo. Monitorear la presión arterial y la función renal, y adaptar la posología del antihipertensivo si es necesario.

Antiinflamatorios no esteroideos (incluido ácido acetilsalicílico a altas dosis): Cuando los IECA son administrados simultáneamente con los AINES (tales como el ácido acetilsalicílico utilizado como antiinflamatorio, los inhibidores COX-2 y los AINES no selectivos), se puede producir una atenuación del efecto antihipertensivo. La administración concomitante de IECA y AINES puede resultar en un aumento en el riesgo de la agravación de la función renal, incluyendo un riesgo de insuficiencia renal aguda y en un aumento de la potasemia, especialmente en pacientes con una alteración preexistente de la función renal. La asociación debe ser administrada con precaución, especialmente en los ancianos. Los pacientes deben estar bien hidratados y se deben tomar medidas para controlar la función renal al principio del tratamiento y después periódicamente.

Usos concomitantes que se deben tener en cuenta:

Antidepresivos imipramínicos (tricíclicos), neurolépticos: Aumentan el efecto antihipertensivo y el riesgo de hipotensión ortostática (efecto aditivo).

Relacionadas con perindopril:

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver "Contraindicaciones", "Interacciones medicamentosas" y "Propiedades Farmacodinámicas").

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

Uso concomitante contraindicado (Ver "Contraindicaciones"):

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

Tratamientos extracorpóreos: los tratamientos extracorpóreos que implican el contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente, como diálisis o hemofiltración con ciertas membranas de alto flujo (por ejemplo, membranas de poliacrilonitrilo) y aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano, están contraindicados debido al riesgo de reacciones anafilactoides (ver "Contraindicaciones"). Si se requiere este tratamiento, se debe considerar el uso de un tipo diferente de membrana de diálisis o una clase diferente de medicamento antihipertensivo.

Sacubitril/valsartán: el uso concomitante de perindopril con sacubitril/valsartán está contraindicado, ya que la inhibición simultánea de neprilisina y ECA puede

IF-2019-110935922-APN-DGA#ANMAT

Directora Técnica
Servier Argentina S.A.
15

aumentar el riesgo de angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar hasta 36 horas después de tomar la última dosis del tratamiento con perindopril. El tratamiento con perindopril no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitril/valsartán (ver "Contraindicaciones" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Usos concomitantes desaconsejados:

- Aliskirén: 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 (ver "Advertencias y Precauciones").
- 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 cardiaca, 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 (p. 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 (ver "Advertencias y precauciones").
- Estramustina: riesgo de aumento de reacciones adversas tales como edema angioneurótico (angioedema).
- Cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol): los pacientes que toman de forma concomitante cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol) pueden tener un mayor riesgo de hiperpotasemia (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Diuréticos ahorradores de potasio (triamtireno, amilorida, etc.), 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 especiales de empleo"). No obstante, si estuviera indicado el uso concomitante, se administrarán con precaución bajo frecuente supervisión del potasio sérico. Para el uso de espironolactona en insuficiencia cardiaca, ver "Uso concomitante que requiere una precaución especial de empleo".

Usos concomitantes que requiere precaución especial de empleo:

- Antidiabéticos (insulina, agentes hipoglucemiantes orales: estudios epidemiológicos sugieren que la administración concomitante de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales) puede 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.
- 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 se debe iniciar el tratamiento con el inhibidor de la ECA con una dosis baja e ir aumentándola progresivamente.

En insuficiencia cardiaca 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 cardiaca 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.

- Racecadotril: inhibidores de la ECA (p. ej., perindopril) son causa conocida de angioedema. Este riesgo puede estar aumentado durante el uso concomitante con racecadotril (un medicamento utilizado para la diarrea aguda).
- Inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus): los pacientes en tratamiento concomitante con inhibidores de mTOR pueden tener un mayor riesgo de angioedema (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Usos concomitantes que se deben tener en cuenta:

- Antihipertensivos y vasodilatadores: el uso concomitante de estos agentes puede potenciar los efectos hipotensores del perindopril. La administración simultánea de nitroglicerina y de otros nitratos, u otros vasodilatadores, puede reducir todavía más la presión arterial.

Alopurinol, agentes citostáticos o inmunosupresores, corticosteroides sistémicos o procainamida: La administración concomitante con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina puede conllevar un mayor riesgo de leucopenia.

Anestésicos: Los IECAS pueden potenciar los efectos hipotensores de ciertos anestésicos (Ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

- 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.



- *Simpaticomiméticos*: los simpaticomiméticos pueden disminuir los efectos antihipertensivos de los IECA.

Sales de oro: Reacciones nitritoides (síndromes incluyendo el flush facial, náuseas, vómitos e hipotensión) han sido señaladas raramente en pacientes que recibían inyecciones de oro (aurotiomalato de sodio) y un IECA (incluyendo Perindopril) concomitantemente.

Relacionadas con Indapamida:

Usos concomitantes que requieren precauciones especiales de empleo:

Fármacos que inducen torsión de punta: Debido al riesgo de hipopotasemia, la Indapamida debe administrarse con precaución cuando se asocie a medicamentos que inducen torsión de punta, tales como los antiarrítmicos de clase IA (quinidina, hidroquinidina, disopiramida); los antiarrítmicos de clase III (amiodarona, dofetilida, ibutilida, bretilio, sotalol); algunos neurolépticos (clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), benzamidas (amilsuprida, sulpirida, sultoprida, tiaprida), butirofenonas (droperidol, haloperidol), otros neurolépticos (pimozida); otros fármacos tales como bepridil, cisaprida, difemanilo, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, moxifloxacino, pentamidina, esparfloxacino, vincamina IV, metadona, astemizol, terfenadina. Prevenir la hipopotasemia y, si es necesario, corregirla: vigilancia del intervalo QT.

Fármacos que reducen los niveles de potasio: anfotericina B (vía IV), gluco y mineralocorticoides (vía sistémica), tetracosactida, laxantes estimulantes: Aumento del riesgo de hipopotasemia (efecto aditivo). Vigilar la potasemia y, si es necesario, corregirla; tener en cuenta especialmente en caso de terapia con glucósidos cardíacos. Utilizar laxantes no estimulantes.

Glucósidos cardíacos: La hipopotasemia favorece los efectos tóxicos de los digitálicos. Vigilancia de la potasemia y del ECG y, si es necesario, volver a considerar el tratamiento.

Alopurinol

La asociación con indapamida puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

Usos concomitantes que se deben tener en cuenta:

Diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, espironolactona, triamtereno): mientras que las asociaciones racionales son útiles en algunos pacientes, aún puede producirse hipopotasemia o hiperpotasemia (especialmente en pacientes con insuficiencia renal o diabetes) o hiperpotasemia. Debe controlarse la potasemia y el ECG y, si fuera necesario, adaptar el tratamiento.

Metformina: Acidosis láctica debida a la metformina, desencadenada por una posible insuficiencia renal funcional relacionada con los diuréticos y, en particular, con los diuréticos del asa. No emplear metformina cuando la creatininemia es mayor de 15 mg/litro (135 μ moles/litro) en el hombre y 12 mg/litro (110 μ moles/litro) en la mujer.

Medios de contraste yodados: En caso de deshidratación provocada por los diuréticos, es mayor el riesgo de insuficiencia renal aguda, en particular si se utilizan dosis elevadas de medios de contraste yodados. Se debe hidratar al paciente antes de la administración del producto yodado.

Calcio (sales de): Riesgo de hipercalcemia por disminución de la eliminación urinaria de calcio.

Ciclosporina: tacrolimus: Riesgo de aumento de la creatininemia sin modificación de los niveles circulantes de ciclosporina, incluso en ausencia de reducción hidrosalina.

Corticoesteroides, tetracosactida (sistémicos): disminución del efecto antihipertensor (retención de sodio y agua ocasionada por los corticoides).

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Habida cuenta de los efectos respectivos sobre el embarazo y la lactancia de cada una de las dos sustancias presentes en la asociación terapéutica, se desaconseja el uso de PRETERAX durante el primer trimestre del embarazo. PRETERAX está contraindicado durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo.

PRETERAX está contraindicado durante la lactancia, por lo que se deberá tomar la decisión de suprimir la lactancia o bien de suspender el tratamiento, tras haber sopesado la importancia de este tratamiento para la madre.

Embarazo

Relacionadas con Perindopril

No se aconseja el uso de IECA durante el 1er trimestre del embarazo. El uso de los IECA está contraindicado durante el 2º y 3er trimestres del embarazo.

Los datos epidemiológicos disponibles concernientes al riesgo de malformación después de una exposición a los IECA durante el 1er trimestre del embarazo no permiten llegar a una conclusión. Sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo de malformaciones congénitas. A no ser que el tratamiento con IECA sea considerado como esencial, se recomienda modificar el tratamiento antihipertensivo en los pacientes que planifiquen un embarazo por un medicamento que tenga un perfil de seguridad establecido durante el embarazo. En caso de diagnóstico de embarazo, el tratamiento con IECA debe ser suspendido inmediatamente, y comenzar un tratamiento alternativo si necesario.

Se sabe que la exposición prolongada a los IECA durante el segundo y tercer trimestres del embarazo puede causar fetotoxicidad (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y una toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia).

Se recomienda efectuar una ecografía fetal para verificar la función renal y los huesos del cráneo, en caso de exposición a partir del segundo trimestre de embarazo.

La presión arterial de los recién nacidos de madre tratada con IECA debe ser vigilada.

Relacionados con Indapamida

No existen datos o son muy limitados (menos de 300 resultados de embarazo) con el uso de indapamida en mujeres embarazadas. Una exposición prolongada a los diuréticos tiazídicos durante el tercer trimestre de embarazo puede disminuir el volumen plasmático materno, así como el flujo sanguíneo uteroplacentario, pudiendo provocar una isquemia fetoplacentaria y retraso en el crecimiento.

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos sobre la toxicidad reproductiva (ver "Datos preclínicos sobre seguridad").

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de indapamida durante el embarazo.

Sabbatella
M.N. 19.103.000
Directora Técnica
Servier Argentina 19.A.

Lactancia

PRETERAX está contraindicado durante la lactancia.

Relacionados con Perindopril

Dada la ausencia de datos sobre el uso de Perindopril durante la lactancia, se desaconseja la administración de Preterax. Es preferible emplear otros tratamientos con un perfil de seguridad bien conocido durante la lactancia, sobre todo en caso de recién nacidos y prematuros.

Relacionados con Indapamida

No existe información suficiente sobre la excreción de indapamida/metabolitos en la leche materna. Podría aparecer una hipersensibilidad a medicamentos derivados de sulfonamidas, e hipopotasemia. No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes. La indapamida está estrechamente relacionada con los diuréticos tiazídicos, los cuales se han asociado, durante la lactancia, con la disminución o incluso la supresión de la lactancia. La indapamida está contraindicada durante la lactancia.

Fertilidad

Comunes a perindopril e indapamida

Los estudios de toxicidad reproductiva no han mostrado efectos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra (ver "Datos preclínicos sobre seguridad"). No se anticipan efectos sobre la fertilidad humana.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR VEHÍCULOS Y UTILIZAR MÁQUINAS

Los dos componentes activos, individualmente o combinados en Preterax, no influyen sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, pero en algunos pacientes se pueden producir reacciones individuales relacionadas con la disminución de la presión arterial, sobre todo al comienzo del tratamiento o al asociar otro medicamento antihipertensor.

Por tanto, la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas puede verse alterada.

REACCIONES ADVERSAS

a. Resumen del perfil de seguridad

La administración de Perindopril inhibe el eje renina-angiotensina-aldosterona y tiende a reducir la pérdida de potasio inducida por la Indapamida. En el 2% de los pacientes tratados con Preterax se observa hipopotasemia (concentración de potasio <3,4 mmol/l).

Las reacciones adversas observadas más frecuentes notificadas son:

- con perindopril: mareos, cefalea, parestesia, disgeusia, alteraciones visuales, vértigo, acúfenos, hipotensión, tos, disnea, dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, diarrea, náuseas, vómitos, prurito, erupciones, calambres musculares y astenia.
- con indapamida: reacciones de hipersensibilidad, sobre todo dermatológicas, en pacientes con predisposición a reacciones alérgicas y asmáticas y erupciones maculopapulares.

b. Listado tabulado de reacciones adversas

076

En los estudios clínicos y/o en la experiencia poscomercialización se han observado las siguientes reacciones adversas, que se clasifican según: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Perindopril	Indapamida
Infecciones e infestaciones	Rinitis	Muy rara	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Eosinofilia	Poco frecuente*	-
	Agranulocitosis	Muy rara	Muy rara
	Anemia aplásica	-	Muy rara
	Pancitopenia	Muy rara	-
	Leucopenia	Muy rara	Muy rara
	Neutropenia	Muy rara	-
	Anemia hemolítica	Muy rara	Muy rara
	Trombocitopenia	Muy rara	Muy rara
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (reacciones mayoritariamente dermatológicas, en pacientes con una predisposición a reacciones alérgicas y asmáticas)	-	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia	Poco frecuente*	-
	Hiperpotasemia, que revierte con la suspensión del tratamiento	Poco frecuente*	-
	Hiponatremia	Poco frecuente*	Frecuencia no conocida
	Hipercalcemia	-	Muy rara

IF-2019-110935922-APN-DGA#ANMAT

Stavla Sabbatella
M.N.
Directora Técnica
Servier Argentina 21A.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Perindopril	Indapamida
	Reducción de potasio con hipopotasemia, especialmente grave en ciertas poblaciones con alto riesgo	-	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Alteraciones del humor	Poco frecuente	-
	Alteraciones del sueño	Poco frecuente	-
	Confusión	Muy rara	-
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Frecuente	-
	Cefalea	Frecuente	Rara
	Parestesia	Frecuente	Rara
	Disgeusia	Frecuente	-
	Somnolencia	Poco frecuente*	-
	Síncope	Poco frecuente*	Frecuencia no conocida
	Ictus posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo	Muy rara	-
Posibilidad de aparición de encefalopatía hepática en caso de insuficiencia hepática	-	Frecuencia no conocida	
Trastornos oculares	Alteraciones visuales	Frecuente	Frecuencia no conocida
	Miopía	-	Frecuencia no conocida
	Visión borrosa	-	Frecuencia no conocida

077

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Perindopril	Indapamida
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Frecuente	Rara
	Acúfenos	Frecuente	-
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Poco frecuente*	-
	Taquicardia	Poco frecuente*	-
	Angina de pecho	Muy rara	-
	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	Muy rara	Muy rara
	Infarto de miocardio, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en los pacientes de alto riesgo	Muy rara	-
	"Torsade de pointes" (potencialmente fatal)	-	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Hipotensión (y efectos relacionados con la hipotensión)	Frecuente	Muy rara
	Vasculitis	Poco frecuente*	-
	Fenómeno de Raynaud	No conocida	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Frecuente	-
	Disnea	Frecuente	-
	Broncoespasmo	Poco frecuente	-
	Neumonía eosinofílica	Muy rara	-
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Frecuente	-
	Estreñimiento	Frecuente	Rara

IF-2019-110935922-APN-DGA#ANMAT

Mayla Sabatella
 11763
 Directora Técnica
 Servier Argentina S.A.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Perindopril	Indapamida
	Diarrea	Frecuente	-
	Dispepsia	Frecuente	-
	Náuseas	Frecuente	Rara
	Vómitos	Frecuente	Poco frecuente
	Sequedad de boca	Poco frecuente	Rara
	Pancreatitis	Muy rara	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis	Muy rara	Frecuencia no conocida
	Función hepática anormal	-	Muy rara
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	Prurito	Frecuente	-
	Erupción	Frecuente	-
	Erupciones maculopapulares	-	Frecuente
	Urticaria	Poco frecuente	Muy rara
	Angioedema	Poco frecuente	Muy rara
	Purpura	-	Poco frecuente
	Hiperhidrosis	Poco frecuente	-
	Reacciones de fotosensibilidad	Poco frecuente *	Frecuencia no conocida
	Pemfigoide	Poco frecuente *	-
	Empeoramiento de la psoriasis	Rara *	-
	Eritema multiforme	Muy rara	-
	Necrólisis epidérmica tóxica	-	Muy rara

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Perindopril	Indapamida
	Síndrome Stevens-Johnson	-	Muy rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares	Frecuente	-
	Posible empeoramiento de un lupus eritematoso diseminado ya establecido	-	Frecuencia no conocida
	Artralgia	Poco frecuente*	-
	Mialgia	Poco frecuente*	-
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal	Poco frecuente	-
	Insuficiencia renal aguda	Muy rara	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*	-
	Fatiga	-	Rara
Exploraciones complementarias	Urea elevada en sangre	Poco frecuente *	-
	Creatinina elevada en sangre	Poco frecuente *	-
	Bilirrubina elevada en sangre	Rara	-

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Perindopril	Indapamida
	Enzimas hepáticas aumentadas	Rara	Frecuencia no conocida
	Disminución de la hemoglobina y disminución del hematocrito	Muy rara	-
	Glucemia aumentada	-	Frecuencia no conocida
	Uricemia aumentada	-	Frecuencia no conocida
	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado	-	Frecuencia no conocida
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Caída	Poco frecuente *	-

**Frecuencia calculada a partir de ensayos clínicos de acontecimientos adversos detectados por notificación espontánea*

Se han reportado casos de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) con otros IECAs. El SIADH se puede considerar como una complicación muy rara, pero posible, asociada con el tratamiento con IECAs incluyendo el perindopril.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

SOBREDOSIS

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría R. Gutiérrez T.E.: (011) 4962-6666/2247, Hosp. A. Posadas, T.E.: (011) 4654-6648/4658-7777, Cátedra de toxicología Facultad de Medicina UBA T.E.: (011) 4962-3822/4263, Centro de asistencia toxicológica La Plata, T.E.: (0221) 451-5555.

IF-2019-110935922-APN-DGA#ANMAT

079

Síntomas

La reacción adversa más probable, en caso de sobredosis, es la hipotensión, a veces asociada con náuseas, vómitos, calambres, vértigos, somnolencia, estados de confusión, oliguria, la cual puede progresar a anuria (por hipovolemia). Se pueden producir trastornos hidroelectrolíticos (hiponatremia, hipopotasemia).

Tratamiento

Las primeras medidas consisten en eliminar rápidamente los productos ingeridos mediante lavado gástrico y/o administración de carbón activado; luego se debe restablecer el equilibrio hidroelectrolítico en un centro especializado hasta la normalización del estado del paciente.

Sí sobreviene una hipotensión importante, se puede combatir colocando al paciente en decúbito, con la cabeza baja y, si es necesario, mediante una perfusión intravenosa de solución salina isotónica o mediante cualquier otro medio de expansión de la volemia.

El perindoprilato, la forma activa del Perindopril, es dializable.

PRESENTACIONES

Envases de 30 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

A temperatura no mayor a 30° C y en su envase original perfectamente cerrado. No utilizar pasada la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Aspecto de Preterax: Los comprimidos recubiertos con película de Preterax son blancos, con forma de bastón y con una ranura central en ambas caras. Un comprimido recubierto con película contiene 2,5 mg de Perindopril arginina y 0,625 mg de Indapamida. **La ranura no debe utilizarse para fraccionar el comprimido.**

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 47.504.

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie – Francia.

Representante e Importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. Castañares 3222 (C1406IHS) Capital Federal.

www.servier.com.ar

Tel: 0800-777-SERVIER (7378437)

Directora Técnica: Nayla Sabbatella – Farmacéutica.

Última revisión: Fecha aprobación ANMAT

IF-2019-110935922-APN-DGA#ANMAT

Nayla Sabbatella
M.N. 14763
Directora Técnica
Servier Argentina S.A.
27



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-109937784 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 27 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.11 20:28:41 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.11 20:28:44 -03:00