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

Disposición

Número: DI-2020-5985-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 10 de Agosto de 2020

Referencia: 1-0047-0000-000999-18-1

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-000999-18-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SERVIER ARGENTINA S.A., representante en la Argentina de LES LABORATOIRES SERVIER DE FRANCIA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada: COVERENE / PERINDOPRIL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS – PERINDOPRIL 5 mg y COMPRIMIDOS RECUBIERTOS – PERINDOPRIL 10 mg; Certificado N° 42.399

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97, Circular Nº 004/13.

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 Nº 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL

DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízanse los proyectos de prospectos obrante en los documentos IF-2020-01640024-APN-

DERM#ANMAT - IF-2020-01639901-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en los documentos IF-2020-01640357-APN-DERM#ANMAT - IF-2020-01640252-APN-DERM#ANMAT; para la Especialidad Medicinal denominada: COVERENE / PERINDOPRIL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS – PERINDOPRIL 5 mg y COMPRIMIDOS RECUBIERTOS – PERINDOPRIL 10 mg, propiedad de la firma SERVIER ARGENTINA S.A., representante en la Argentina de LES LABORATOIRES SERVIER DE FRANCIA, anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 42.399, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-000999-18-1

mb

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.08.10 15:48:29 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.10 15:48:33 -03:00

FOLIO 651 MESA DE ENTRADAS

Proyecto de Prospecto

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

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:
Perindopril arginina 5 mg (Equivale a 3,395 mg de perindopril base).
Excipientes: estearato de magnesio, lactosa monohidrato, maltodextrina, sílice coloidal hidrofóbica, carboximetilalmidón sódico, macrogol 6000, Sepifilm NT 3407 verde.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Tratamiento de la hipertensión. Código ATC: C09A A04.

INDICACIONES

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

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

Mecanismo de acción:
El perindopril es un inhibidor de la enzima que transforma la angiotensina I en angiotensina II (enzima de conversión de la angiotensina, ECA). La enzima de conversión, o cinasa, es una exopeptidasa que transforma la angiotensina I en la sustancia vasoconstrictora angiotensina II y descompone, asimismo, la sustancia vasodilatadora bradicinina en su heptapéptido inactivo. La inhibición de la ECA determina un descenso de la angiotensina II plasmática que aumenta la actividad plasmática de la renina (por inhibición del circuito de retroalimentación negativa de la liberación de renina) y disminuye la secreción de aldosterona. Como la ECA inactiva la bradicinina, su inhibición también aumenta la actividad de los sistemas circulantes y locales de calicreína – cinina (y, en consecuencia, del sistema de prostaglandinas). Es posible que este mecanismo contribuya al efecto hipotensor de los IECA y responda, en parte, a algunos efectos secundarios (p. ej., tos).
El perindopril actúa a través de su metabolito activo, el perindoprilato. Los otros metabolitos no producen inhibición in vitro de la ECA.

Eficacia clínica y seguridad:
Hipertensión:
El perindopril actúa sobre todos los tipos de hipertensión: leve, moderada y grave. Se observa un descenso de las presiones arteriales sistólica y diastólica en decúbito supino y en bipedestación.
Reduce las resistencias vasculares periféricas, con lo que disminuye la presión arterial. En consecuencia, el flujo sanguíneo periférico se eleva y no se modifica la frecuencia cardíaca.
En general el flujo sanguíneo renal aumenta por norma, mientras que la tasa de filtración glomerular (GFR) no suele modificarse.
La máxima actividad antihipertensiva se alcanza de 4 a 6 horas después de administrar una dosis única y se mantiene durante al menos 24 horas: la relación valle - pico es del orden del 87-100%.
El descenso de la presión arterial se produce rápidamente. Si el paciente responde, la normalización de la presión se obtiene durante el primer mes de tratamiento y se mantiene sin alteración.

IF-2020-01640024-APN-DERM#ANMAT

La suspensión del tratamiento no produce efecto rebote sobre la presión arterial.
El perindopril reduce la hipertrofia ventricular izquierda.
El perindopril posee efectos vasodilatadores probados en la especie humana. Mejora la elasticidad de las grandes arterias y reduce la relación media / lumen de las pequeñas arterias.
La asociación a un diurético tiazídico produce una sinergia aditiva. La asociación de un IECA y una tiazida reduce también el riesgo de hipopotasemia inducido por el tratamiento diurético.

Insuficiencia cardíaca:
El perindopril reduce el trabajo cardíaco al disminuir la precarga y la poscarga.
Los estudios en pacientes con insuficiencia cardíaca han revelado lo siguiente:
- descenso de las presiones de llenado de ambos ventrículos,
- disminución de las resistencias vasculares periféricas totales,
- aumento del gasto cardíaco y mejora del índice cardíaco.

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

Pacientes con enfermedad coronaria estable:
El estudio EUROPA es un ensayo clínico multicéntrico, internacional, randomizado, doble-ciego, controlado con placebo con una duración de 4 años. Doce mil doscientos dieciocho (12.218) pacientes mayores de 18 años fueron randomizados a 8 mg de perindopril tert-butilamina (equivalente a perindopril arginina 10 mg) (n=6.110) o placebo (n=6.108). La población del ensayo tenía antecedentes de enfermedad coronaria sin manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca. En total, el 90% de los pacientes había tenido un infarto de miocardio previo y/o una revascularización coronaria previa. La mayoría de los pacientes recibió la medicación del estudio añadida a la terapia convencional incluyendo antiagregantes plaquetarios, agentes hipolipemiantes y beta-bloqueantes. El objetivo principal de eficacia consistió en una variable combinada de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y/o paro cardíaco con reanimación. El tratamiento con perindopril tert-butilamina 8 mg (equivalente a perindopril arginina 10 mg) una vez al día, produjo una reducción significativa en el objetivo primario de 1,9% (reducción del riesgo relativo del 20%, IC 95% [9,4; 28,6]- p<0,001).
En los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y/o revascularización, se observó una reducción absoluta del 2,2% correspondiente a una RRR del 22,4% (IC 95% [12,0; 31,6] - p<0,001) en el objetivo primario en comparación con el placebo.

Uso pediátrico
Se desconocen la seguridad y eficacia de perindopril en niños y adolescentes menores de 18 años.
En un ensayo clínico no comparativo abierto en 62 niños con hipertensión de 2 a 15 años con una tasa de filtrado glomerular > 30 mL/min/1,73 m^2, los pacientes recibieron perindopril a una dosis media de 0,07 mg/kg. La dosis fue individualizada de acuerdo con el perfil del paciente y la respuesta de la presión arterial hasta una dosis máxima de 0,135 mg/kg/día.
59 pacientes terminaron el periodo de tres meses y 36 pacientes terminaron el periodo de extensión del estudio, o sea que fueron seguidos por lo menos durante 24 meses (duración media del estudio: 44 meses).
La presión arterial sistólica y diastólica permaneció estable entre la inclusión y la última evaluación en los pacientes tratados anteriormente con otros tratamientos antihipertensivos, y disminuyó en los pacientes sin tratamiento previo.
Más del 75% de los niños tenían una presión arterial sistólica y diastólica por debajo del 95º percentil en su última evaluación.
La seguridad coincidió con el perfil de seguridad conocido del perindopril.

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

IF-2020-01640024-APN-DERM#ANMAT

Directora Técnica
Servier Argentina S.A.

El uso combinado de un inhibidor de la ECA con un antagonista del receptor de la angiotensina II fue examinado en dos grandes ensayos aleatorizados y controlados (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) y VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)).
El estudio ONTARGET fue efectuado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o enfermedad cerebrovascular, o que padecían de diabetes mellitus de tipo 2 con evidencia de lesiones de un órgano blanco. El estudio VA NEPHRON-D fue efectuado en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 y nefropatía diabética.
Estos estudios no demostraron ningún efecto benéfico significativo sobre los resultados renales y/o cardiovasculares y la mortalidad, mientras que se observó un aumento en el riesgo de hiperpotasemia, lesión aguda renal y/o hipotensión en comparación a la monoterapia.
Estos resultados también son pertinentes para otros inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina II, dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas.

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

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

FARMACOCINÉTICA
Después de la administración oral, el perindopril se absorbe de forma rápida y su concentración máxima se alcanza antes de la primera hora. La vida media plasmática es de una hora.
El perindopril es un profármaco. El 27% de la dosis administrada de perindopril se encuentra en el compartimiento sanguíneo en forma de metabolito activo, el perindoprilato. Además del perindoprilato activo, perindopril genera 5 metabolitos inactivos. La concentración plasmática máxima de perindoprilato se alcanza entre las 3 y 4 horas.
Dado que la ingestión de alimentos disminuye la conversión a perindoprilato y, por lo tanto su biodisponibilidad, perindopril arginina debe ser administrado por vía oral, en una única dosis diaria, por la mañana, antes del desayuno.
Se ha demostrado una relación lineal entre la dosis de perindopril y su concentración plasmática.
El volumen de distribución del perindoprilato libre es de aproximadamente 0,2 l/kg. La unión del perindoprilato a las proteínas plasmáticas es del 20%, principalmente a la enzima de conversión de la angiotensina, y es dependiente de la concentración.
El perindoprilato se excreta en la orina y la vida media terminal de la fracción libre es de aproximadamente 17 horas, alcanzando el estado estacionario en 4 días.
La eliminación de perindoprilato está disminuida en los pacientes de edad avanzada, y en aquellos con insuficiencia renal o cardíaca. Conviene ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal, según el grado de la misma (clearance de creatinina).
El clearance del perindoprilato durante la diálisis corresponde a 70 ml/min.
La cinética de perindopril se ve modificada en caso de cirrosis: el clearance hepático de la molécula precursora se reduce a la mitad. No obstante, la cantidad de perindoprilato formado no disminuye y, por tanto, no se precisa ningún ajuste posológico.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
Posología según indicación médica.
Posología orientativa: se recomienda una toma diaria, por la mañana.

FOLIO 653 MESA DE ENTRADAS
Nayla Sabbatella Directora Servier Argentina S.A.

desayuno.
La dosis deberá adecuarse en función a la respuesta terapéutica y su tolerancia.
Hipertensión arterial:
Puede utilizase en monoterapia o en asociación con otros medicamentos antihipertensivos.
La posología inicial recomendada es de 5 mg, una vez al día, por la mañana.
Los pacientes con una activación intensa del sistema de renina - angiotensina -aldosterona (en particular, con hipertensión renovascular, depleción de sal o de volumen, descompensación cardíaca o hipertensión grave) pueden experimentar una brusca caída de la presión arterial con la primera dosis. Se recomienda administrar una dosis inicial de 2,5 mg (equivalente a medio comprimido de 5 mg) bajo estricta supervisión médica. Se puede incrementar la dosis hasta 10 mg, una vez al día, al cabo de un mes de tratamiento.
Iniciado el tratamiento puede aparecer hipotensión sintomática, sobre todo si el paciente recibe tratamiento concomitante con diuréticos. Se recomienda administrar con precaución en estos pacientes debido a que pueden presentar una pérdida de sal o de volumen.
De ser posible, el diurético se suspenderá de 2 a 3 días antes de iniciar el tratamiento con Perindopril Arginina 5 mg.
Ante la imposibilidad de suspender el diurético, el tratamiento se iniciará con una dosis de 2,5 mg con vigilancia de la función renal y el potasio sérico. La posología se ajustará de acuerdo a la respuesta de la presión arterial; de ser necesario se reanudará el tratamiento diurético.
En los pacientes de edad avanzada, iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 2.5 mg, que puede aumentarse progresivamente hasta 5 mg al cabo de un mes y hasta 10 mg, dependiendo de la función renal.
Insuficiencia cardíaca:
Se recomienda iniciar el tratamiento con Perindopril asociado a un diurético no ahorrador de potasio, a la digoxina, a un betabloqueante, o a una combinación de todos ellos, bajo estricta vigilancia médica. Se recomienda iniciar la administración con una dosis de 2,5 mg por la mañana, que se puede aumentar, a 5 mg/ día, al cabo de 2 semanas como mínimo, El ajuste posológico se basará en la respuesta clínica de cada paciente.
El tratamiento se iniciará con una vigilancia estricta en los pacientes con insuficiencia cardíaca grave y en los de alto riesgo (pacientes con insuficiencia renal y tendencia a los trastornos electrolíticos, o en tratamiento simultáneo con diuréticos y/o con vasodilatadores).
Antes de iniciar el tratamiento deben corregirse, en lo posible, las alteraciones en los pacientes con alto riesgo de hipotensión sintomática, es decir, aquellos con depleción hidrosódica, con o sin hiponatremia; con hipovolemia, o tratados simultáneamente con altas dosis de diuréticos. Deben vigilarse la presión arterial, la función renal y el potasio sérico, antes y durante el tratamiento.
Enfermedad coronaria estable:
Iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 5 mg durante dos semanas, se incrementará a 10 mg/día, dependiendo de la función renal y de la tolerancia a la dosis de 5 mg. Los pacientes de edad avanzada deben iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 2,5 mg durante una semana, se incrementará a 5 mg diarios durante la semana siguiente y dependiendo de la función renal, puede incrementarse la dosis a 10 mg/día (ver Tabla 1). Sólo puede incrementarse la dosis si la más baja ha sido bien tolerada.
Ajuste posológico
1- En la insuficiencia renal: la posología se basará en el clearance de creatinina, según la siguiente tabla:
Tabla 1: Ajuste posológico en la insuficiencia renal

Nayla Sabbatella
M.N. 14763
Director Técnico
Servier Argentina S.A.

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

* El clearance de perindoprilato durante la diálisis es de 70 ml/min. Los pacientes hemodializados deben ingerir la dosis después de la diálisis.
2- En la insuficiencia hepática no se requiere ajuste posológico (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Niños y adolescentes (menores de 18 años)
Se desconocen la seguridad y eficacia de perindopril en niños y adolescentes menores de 18 años.
Los datos actualmente disponibles son descritos en PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología. Por eso, no se recomienda su uso en niños y adolescentes.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al perindopril, a cualquiera de los excipientes o a cualquier otro IECA.
Antecedentes de angioedema, asociados con el tratamiento previo con IECA.
Angioedema hereditario o idiopático. Segundo y tercer trimestres del embarazo. Uso concomitante de Coverene con productos que contienen aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73m²) (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).
Utilización concomitante de sacubitril/valsartán (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo" e "Interacciones medicamentosas").
Tratamiento por circulación extracorpórea que resulta en un contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente (ver "Interacciones medicamentosas")
Estenosis bilateral importante de la arteria renal o estenosis de la arteria renal en riñón funcionalmente único (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO
Enfermedad coronaria estable: Si durante el primer mes de tratamiento con perindopril aparece un episodio de angina de pecho inestable (grave o no), se procederá a una minuciosa evaluación del beneficio / riesgo antes de continuar con el tratamiento.
Hipotensión: Los IECA pueden inducir una caída de la presión arterial. Los pacientes con hipertensión no complicada rara vez sufren hipotensión sintomática; ésta afecta principalmente a los pacientes con disminución de la volemia debida, por ejemplo, al tratamiento diurético, la restricción de sal en la dieta, la diálisis, la diarrea o los vómitos, o bien con una hipertensión grave dependiente de la renina. Se ha observado hipotensión sintomática entre los pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal asociada. Esta complicación se observa sobre todo entre los pacientes con los grados más avanzados de insuficiencia cardíaca, quienes reciben dosis altas de diuréticos de asa, la hiponatremia o la insuficiencia renal funcional. El inicio del tratamiento y el ajuste posológico se deben efectuar bajo riguroso seguimiento médico en pacientes con alto riesgo de hipotensión sintomática (ver INTERACCIONES / REACCIONES ADVERSAS).
Estas mismas consideraciones rigen para los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, para quienes el descenso excesivo de la presión arterial podría ocasionar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.
En caso de hipotensión, colocar al paciente en decúbito supino y, si corresponde administrar una solución de cloruro de sodio 9 mg/ml por vía intravenosa. Si la hipotensión es pasajera, puede continuar el tratamiento una vez que la presión arterial se haya

IF-2020-01640024-APN-DERM#ANMAT

estabilizado, tras el aumento de la volemia. Perindopril Arginina 5 mg puede inducir un descenso adicional de la presión arterial en algunos pacientes con insuficiencia cardíaca que tienen una presión arterial normal o baja. Este efecto previsible generalmente no requiere la suspensión del tratamiento. Si la hipotensión se vuelve sintomática, puede ser necesario reducir la dosis o suspender la medicación.

Estenosis aórtica y mitral / miocardiopatía hipertrófica: Como otros IECA, debe administrarse con prudencia a los pacientes con estenosis mitral y obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo, por ejemplo, estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica.

Insuficiencia renal: En caso de insuficiencia renal (clearance de creatinina < 60 ml/min) hay que ajustar la dosis inicial de perindopril según el clearance de creatinina del paciente (ver Tabla 1) y luego, en función de la respuesta del paciente al tratamiento. La vigilancia periódica del potasio y de la creatinina forma parte de la práctica médica habitual en estos pacientes.

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

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

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

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

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

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

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 IECA (ver "Contraindicaciones"). El tratamiento con diuréticos puede ser un factor coadyuvante. La pérdida de función renal puede suceder con sólo cambios menores en la creatinina sérica incluso en pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal.

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

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

Rara vez se ha señalado angioedema intestinal en pacientes tratados con IECA. Estos

A.N.M.A.T. FOLIO 656 MESA DE ENTRADAS

Nayla Sabbag M.N. 14163 Directora Técnica Servier Argentina S.A.

FOLIO 657 MESA DE ENTRADAS

pacientes presentaban dolores abdominales (con o sin náuseas o vómitos) y, en algunos casos, no estaban precedidos de angioedema facial; los niveles C-1 esterasa eran normales. El diagnóstico se realiza mediante escaneo abdominal, ecografía o cirugía, y los síntomas desaparecen al discontinuar el tratamiento con el IECA. El angioedema intestinal debe formar parte del diagnóstico diferencial en caso de dolor abdominal en un paciente con IECA.

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 inhibidores de la ECA 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.

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

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

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

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

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

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

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

Cirugía / anestesia: En los pacientes que deben ser sometidos a éstas, con preparados que inducen hipotensión, Perindopril Arginina puede bloquear la formación de

IF-2020-01640024-APN-DERM#ANMAT
M.N. 1...
Directora Técnica
Servier Argentina S.A.

angiotensina II debido a la liberación compensadora de renina. Debe interrumpirse el tratamiento un día antes de la cirugía. Si ocurre hipotensión y se atribuye a este mecanismo, se puede corregir expandiendo la volemia.

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

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

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

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

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):
Existen pruebas que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de la angiotensina II o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y de disminución de la función renal (incluso insuficiencia renal aguda). Por tanto, no se recomienda el bloqueo doble del SRAA mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de la angiotensina II o aliskireno (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN y Propiedades farmacodinamicas),
Si el tratamiento por bloqueo doble se considera como absolutamente esencial, solo debe ser administrado bajo la supervisión de un especialista y sujeto a una vigilancia estrecha y frecuente de la función renal, los electrolitos y la presión arterial.
Los inhibidores de la ECA y los antagonistas del receptor de la angiotensina II no deben ser utilizados de manera concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Aldosteronismo 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.

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

EMBARAZO

ADVERTENCIA: TOXICIDAD FETAL
En caso de diagnóstico de embarazo, discontinuar Coverene inmediatamente.
Los fármacos que actúan directamente en el sistema renina angiotensina pueden causar daño y muerte al feto en desarrollo

Embarazo categoría D
El uso de fármacos que actúan en el sistema renina angiotensina durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo reduce la función renal fetal y aumenta la morbilidad neonatal y la muerte. El oligohidramnio resultante puede asociarse con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los efectos adversos

IF-2020-01640024-APN-DERM#ANMAT

potenciales neonatales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, insuficiencia renal y muerte. En caso de diagnóstico de embarazo, discontinuar Coverene inmediatamente. Estos resultados adversos usualmente se asocian con el uso de fármacos en el segundo y tercer trimestres de embarazo. La mayoría de los estudios epidemiológicos en los que se examinan las anormalidades del feto luego de la exposición a medicamentos antihipertensivos en el primer trimestre del embarazo, no han distinguido los fármacos que afectan el sistema renina angiotensina de otros agentes antihipertensivos. El manejo apropiado de hipertensión maternal durante el embarazo es importante para optimizar los resultados tanto en la madre como en el feto.
En el caso inusual de que no exista una terapia alternativa adecuada que afecta el sistema renina angiotensina para un paciente particular, informar a la madre del riesgo potencial para el feto. Realizar exámenes seriados de ultrasonido para evaluar el ambiente intra amniótico. Si se observa oligohidramnios, discontinuar Coverene, a menos que sea considerado vital para la madre. El análisis fetal puede ser apropiado según la semana de embarazo. Los pacientes y médicos deberán ser advertidos acerca de que el oligohidramnios podría no aparecer hasta después de que el feto haya sufrido una lesión irreversible. Observar de cerca a los recién nacidos con antecedente de exposición en el útero a Coverene para la hipotensión, oliguria e hipercalemia.
Se detectó radioactividad en fetos luego de la administración de Perindopril a ratas embarazadas.

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

FERTILIDAD
No hubo ningún efecto sobre la función reproductora o fertilidad.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:
Coverene no afecta directamente a la vigilia, aunque pueden darse episodios de vértigos o cansancio relacionados con una bajada de la presión arterial. Por consiguiente, la aptitud para conducir vehículos o utilizar máquinas puede verse disminuida.

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

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

Uso concomitante contraindicado:
Aliskiren: En pacientes diabéticos o con insuficiencia renal, riesgo de hiperpotasemia, empeoramiento de la función renal y aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.
Tratamientos por circulación extra-corpórea: Los tratamientos por circulación extra-corpórea que resultan en un contacto con superficies cargadas negativamente, tales como la diálisis o la hemofiltración con ciertas membranas de alta permeabilidad (p. ej. membranas de poliacrilonitrilo) y la aféresis de lipoproteínas de baja densidad con el sulfato

de dextran, son contraindicados debido a un riesgo de reacciones anafilactoides (ver "Contraindicaciones"). Si este tipo de tratamiento es necesario, el uso de otro tipo de membrana de diálisis o de una clase de agente antihipertensivo diferente debe ser considerado.

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").

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

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

Estramustina:
Riesgo de aumento de reacciones adversas tales como edema angioneurótico (angioedema).
Cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol:
Los pacientes en tratamiento concomitante con 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 DE EMPLEO). No obstante, si estuviera indicado el uso concomitante, se administrarán con prudencia y bajo vigilancia periódica del potasio sérico. Para el uso de espironolactona en insuficiencia cardíaca, ver debajo.

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

Uso concomitante que requiere precaución especial:

Agentes antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales):
Estudios epidemiológicos sugieren que la administración concomitante de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales)

A.N.M.A.T. FOLIO 660 MESA DE ENTRADAS
IF-2020-01640024-APN-DERM#ANMAT
Directora Técnica
Servier Argentina S.A.

potenciar el efecto de disminución de la glucosa en sangre con riesgo de hipoglucemia. Este efecto parece ser más probable durante las primeras semanas del tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal.

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

Diuréticos no ahorradores de potasio:
Los pacientes que están tomando diuréticos, y especialmente aquellos que presentan hipovolemia y/o hiponatremia, pueden experimentar una reducción excesiva de la tensión arterial después del inicio del tratamiento con inhibidores de la ECA. La posibilidad de efectos hipotensores puede reducirse suspendiendo el diurético, aumentando la volemia o el aporte de sales antes de iniciar el tratamiento con dosis bajas y progresivas de perindopril.
En **hipertensión arterial**, cuando un tratamiento previo con diuréticos puede haber ocasionado hipovolemia/ hiponatremia, o se debe interrumpir el diurético antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor de la ECA, en cuyo caso, se podrá posteriormente readministrar un diurético no ahorrador de potasio; o bien se debe iniciar el tratamiento con el inhibidor de la ECA con una dosis baja e ir aumentándola progresivamente.

En **insuficiencia cardíaca congestiva tratada con diuréticos**, el inhibidor de la ECA debe iniciarse a una dosis muy baja, y si es posible, después de reducir la dosis del diurético no ahorrador de potasio asociado.
En todos los casos, la función renal (niveles de creatinina) se debe monitorizar durante las primeras semanas del tratamiento con el inhibidor de la ECA.

Diuréticos ahorradores de potasio (eplerenona, espironolactona):
Con eplerenona o espironolactona a dosis entre 12,5 mg a 50 mg por día y con dosis bajas de inhibidores de la ECA: En el tratamiento de insuficiencia cardíaca de clase II o IV (NYHA) con una fracción de eyección < 40%, y previamente tratada con inhibidores de la ECA y diuréticos del asa, riesgo de hiperpotasemia, potencialmente letal, especialmente en caso de incumplimiento de las recomendaciones de prescripción en esta asociación.
Antes de iniciar la asociación, comprobar la ausencia de hiperpotasemia e insuficiencia renal.
Se recomienda una estrecha supervisión de la potasemia y la creatinemia en el primer mes de tratamiento una vez a la semana al principio, y después mensualmente.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluido el ácido acetilsalicílico en dosis $\geq$ 3 g/día: Cuando los IECA se administran simultáneamente con AINE (como el ácido acetilsalicílico usado como antiinflamatorio, los inhibidores COX-2 y los AINE no selectivos) puede verse reducido el efecto antihipertensivo.
La toma concomitante de IECA y AINE puede aumentar el riesgo de deterioro de la función renal, incluido el riesgo de insuficiencia renal aguda, y aumentar el potasio sérico, sobre todo en los pacientes con una alteración preexistente de la función renal. La asociación debe administrarse con prudencia, especialmente en pacientes ancianos. Los pacientes deben estar correctamente hidratados y deberán hacerse mediciones para controlar la función renal, al inicio del tratamiento, y luego periódicamente.

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").

Asociaciones que se deben tener en cuenta:
Antihipertensivos y vasodilatadores: El uso concomitante de estos preparados puede

A.N.M.A.T. FOLIO 661 MESA DE ENTRADAS

IF-2020-01640024-APN-DERM#ANMAT

Directora Técnica Servier Argentina S.A.

potenciar los efectos hipotensores del perindopril. La administración simultánea de nitroglicerina y de otros derivados de nitrato, u otros vasodilatadores, puede reducir todavía más la presión arterial.

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

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

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

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

REACCIONES ADVERSAS

a. Resumen del perfil de seguridad:

El perfil de seguridad de perindopril es coherente con el perfil de seguridad de los inhibidores de la ECA:
Los acontecimientos adversos más frecuentes notificados en los ensayos clínicos y observados con perindopril son: mareos, cefalea, parestesia, vértigo, alteraciones visuales, acúfenos, hipotensión, tos, disnea, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, disgeusia, dispepsia, náuseas, vómitos, prurito, rash, calambres musculares y astenia.

b. Listado tabulado de reacciones adversas:

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

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Reacciones adversas**	**Frecuencia**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Eosinofilia	Poco frecuente*
	Agranulocitosis o pancitopenia	Muy rara
	Disminución de la hemoglobina y disminución del hematocrito	Muy rara
	Leucopenia/neutropenia	Muy rara
	Anemia hemolítica en pacientes con carencia congénita de G-6PDH	Muy rara
	Trombocitopenia	Muy rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia	Poco frecuente*
	Hiperpotasemia, que revierte con la suspensión del tratamiento	Poco frecuente*
	Hiponatremia	Poco frecuente*
Trastornos psiquiátricos	Alteraciones del estado de ánimo	Poco frecuente
	Alteraciones del sueño	Poco frecuente

IF-2020-01640024-APN-DERM#ANMAT

Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Frecuente
	Cefalea	Frecuente
	Parestesia	Frecuente
	Vértigo	Frecuente
	Somnolencia	Poco frecuente*
	Síncope	Poco frecuente*
	Confusión	Muy rara
Trastornos oculares	Alteraciones visuales	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos	Frecuente
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Poco frecuente*
	Taquicardia	Poco frecuente*
	Angina de pecho	Muy rara
	Arritmia	Muy rara
	Infarto de miocardio, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en los pacientes de alto riesgo.	Muy rara
Trastornos vasculares	Hipotensión (y efectos relacionados con la hipotensión)	Frecuente
	Vasculitis	Poco frecuente*
	Ictus, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo	Muy rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Frecuente
	Disnea	Frecuente
	Broncoespasmo	Poco frecuente
	Neumonía eosinofílica	Muy rara
	Rinitis	Muy rara
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Frecuente
	Estreñimiento	Frecuente
	Diarrea	Frecuente
	Disgeusia	Frecuente
	Dispepsia	Frecuente
	Náuseas	Frecuente
	Vómitos	Frecuente
	Sequedad de boca	Poco frecuente
	Pancreatitis	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis citolítica o colestásica	Muy rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Frecuente
	Erupción	Frecuente
	Urticaria	Poco frecuente
	Angioedema de la cara, extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y/o laringe.	Poco frecuente
	Reacciones de fotosensibilidad	Poco frecuente*
	Penfigoide	Poco frecuente*
	Hiperhidrosis	Poco frecuente
	Eritema multiforme	Muy rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares	Frecuente
	Artralgia	Poco frecuente*
	Mialgia	Poco frecuente*
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal	Poco frecuente
	Insuficiencia renal aguda	Muy rara
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	Poco frecuente

A.N.M.A.T. FOLIO 663 MESA DE ENTRADAS

Nayla Sabbatelli M.N. 14763 Dirección Técnica Servier Argentina S.A.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Frecuente
	Dolor torácico	Poco frecuente*
	Malestar general	Poco frecuente*
	Edema periférico	Poco frecuente*
	Pirexia	Poco frecuente*
Exploraciones complementarias	Urea elevada en sangre	Poco frecuente*
	Creatinina elevada en sangre	Poco frecuente*
	Bilirrubina elevada en sangre	Rara
	Enzimas hepáticas aumentadas	Rara
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Caída	Poco frecuente*

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

Se han notificado casos de síndrome de secreción inapropiada de hormona anti-diurética (SIADH) con otros IECA. SIADH puede ser considerado como una complicación muy rara, aunque posible de un tratamiento por IECA, incluso 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 declaración nacional.

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

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD
Durante los estudios sobre la toxicidad crónica por vía oral (ratas y monos), el órgano atacado fue el riñón que mostró una lesión reversible. No se han descrito efectos mutagénicos durante los estudios in vitro o in vivo.
En los estudios sobre la toxicidad para la función reproductora (ratas, ratones, conejos y monos) no se advirtió ningún signo de toxicidad embrionaria ni de teratogenia. Sin embargo, los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina inducen, como grupo, efectos adversos para el desarrollo fetal tardío que determinan la muerte fetal y malformaciones congénitas entre los roedores y conejos: se han observado lesiones renales y una mayor mortalidad peri y posnatal. Durante los estudios de larga duración con ratas y ratones no se observaron efectos cancerígenos.

SOBREDOSIS
En caso de sobredosis accidental o voluntaria consultar a su médico o al centro de asistencia toxicológica: Hospital Posadas, tel. 0800-333-01601 (011) 4658-7777; Hospital Gutiérrez, tel. 0800-444-8694/ (011) 4962-6666/2247; Hospital P. Elizalde, tel. (011) 4300- 2115 / (011) 4362-6063 urgentemente e informar el estado del paciente.
Se dispone de pocos datos sobre la sobredosis en humanos. Los síntomas asociados con una sobredosis consisten en hipotensión, shock circulatorio, alteraciones electrolíticas, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, vértigo, ansiedad y tos.

A.N.M.A.T. FOLIO 664 MESA DE ENTRADAS

Servier Argentina S.A.

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

PRESENTACIONES:
Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 42399
Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie - Francia
Representante e importador: SERVIER ARGENTINA S.A.
Av. Castañares 3222 (CP1406IHS) Capital Federal
Tel: 0800-777-SERVIER (7378437)
www.servier.com.ar
Directora Técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica

Versión: Fecha de aprobación ANMAT

Nayla Sabbatella
Directora Técnica
Servier Argentina S.A.

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-01640024-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 8 de Enero de 2020

Referencia: 999-18-1 PROSPECTO prod COVERENE 5 mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.08 15:30:09 -03:00

MARÍA SERRATE
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.08 15:30:10 -03:00

A.N.M.A.T. FOLIO 666 MESA DE ENTRADAS

Proyecto de Prospecto

COVERENE® 10 mg
PERINDOPRIL
Comprimidos Recubiertos
Venta bajo receta
Industria Francesa

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto contiene:
Perindopril arginina 10 mg (Equivale a 6.790 mg de perindopril base).
Excipientes: estearato de magnesio, lactosa monohidrato, maltodextrina, sílice coloidal hidrofóbica, carboximetilalmidón sódico, macrogol 6000, Sepifilm NT 3407 verde.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Tratamiento de la hipertensión.
Código ATC: C09A A04.

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:
Acción Farmacológica
Grupo fármaco terapéutico: Inhibidores de la enzima de conversión (IEC) no asociados.

Mecanismo de acción:
El perindopril es un inhibidor de la enzima que transforma la angiotensina I en angiotensina II (enzima de conversión de la angiotensina, ECA). La enzima de conversión, o cinasa, es una exopeptidasa que transforma la angiotensina I en la sustancia vasoconstrictora angiotensina II y descompone, asimismo, la sustancia vasodilatadora bradicinina en su heptapéptido inactivo. La inhibición de la ECA determina un descenso de la angiotensina II plasmática que aumenta la actividad plasmática de la renina (por inhibición del circuito de retroalimentación negativa de la liberación de renina) y disminuye la secreción de aldosterona. Como la ECA inactiva la bradicinina, su inhibición también aumenta la actividad de los sistemas circulantes y locales de calicreína - cinina (y, en consecuencia, del sistema de prostaglandinas). Es posible que este mecanismo contribuya al efecto hipotensor de los IECA y responda, en parte, a algunos efectos secundarios (por ej., tos).
El perindopril actúa a través de su metabolito activo, el perindoprilato. Los otros metabolitos no producen inhibición in vitro de la ECA.

Eficacia clínica y seguridad:
Hipertensión:
El perindopril actúa sobre todos los tipos de hipertensión: leve, moderada y grave. Se observa un descenso de las presiones arteriales sistólica y diastólica en decúbito supino y en bipedestación.
Reduce las resistencias vasculares periféricas, con lo que disminuye la presión arterial. En consecuencia, el flujo sanguíneo periférico se eleva y no se modifica la frecuencia cardíaca.
En general el flujo sanguíneo renal aumenta por norma, mientras que la tasa de filtración glomerular (GFR) no suele modificarse.
La máxima actividad antihipertensiva se alcanza de 4 a 6 horas después de administrar una dosis única y se mantiene durante al menos 24 horas: la relación valle pico es del orden del 87-100%.

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

El descenso de la presión arterial se produce rápidamente. Si el paciente responde, la normalización de la presión se obtiene durante el primer mes de tratamiento y se mantiene sin alteración.
La suspensión del tratamiento no produce efecto rebote sobre la presión arterial.
El perindopril reduce la hipertrofia ventricular izquierda.
El perindopril posee efectos vasodilatadores probados en la especie humana. Mejora la elasticidad de las grandes arterias y reduce la relación media / lumen de las pequeñas arterias.
La asociación a un diurético tiazídico produce una sinergia aditiva. La asociación de un IECA y una tiazida reduce también el riesgo de hipopotasemia inducido por el tratamiento diurético.

Pacientes con enfermedad coronaria estable:
El estudio EUROPA es un ensayo clínico multicéntrico, internacional, randomizado, doble-ciego, controlado con placebo con una duración de 4 años. Doce mil doscientos dieciocho (12.218) pacientes mayores a 18 años fueron randomizados a 8 mg de perindopril tert-butilamina (equivalente a perindopril arginina 10 mg) (n=6.110) o placebo (n=6.108).
La población del ensayo tenía antecedentes de enfermedad coronaria sin manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca. En total, el 90% de los pacientes había tenido un infarto de miocardio previo y/o una revascularización coronaria previa. La mayoría de los pacientes recibió la medicación del estudio añadida a la terapia convencional incluyendo antiagregantes plaquetarios, agentes hipolipemiantes y beta-bloqueantes.
El objetivo principal de eficacia consistió en una variable combinada de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y/o paro cardíaco con reanimación. El tratamiento con perindopril tert-butilamina 8 mg (equivalente a perindopril arginina 10 mg) una vez al día, produjo una reducción significativa en el objetivo primario de 1,9% (reducción del riesgo relativo del 20%, IC 95% [9,4; 28,6] – p<0,001).
En los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y/o revascularización, se observó una reducción absoluta del 2,2% correspondiente a una RRR del 22,4% (IC 95% [12,0; 31,6] – p<0,001) en el objetivo primario en comparación con el placebo.

Uso pediátrico:
Se desconocen la seguridad y eficacia de perindopril en niños y adolescentes menores de 18 años.
En un ensayo clínico no comparativo abierto en 62 niños con hipertensión de 2 a 15 años con una tasa de filtrado glomerular > 30 mL/min/1,73 m2, los pacientes recibieron perindopril a una dosis media de 0,07 mg/kg. La dosis fue individualizada de acuerdo con el perfil del paciente y la respuesta de la presión arterial hasta una dosis máxima de 0,135 mg/kg/día.
59 pacientes terminaron el periodo de tres meses y 36 pacientes terminaron el periodo de extensión del estudio, o sea que fueron seguidos por lo menos durante 24 meses (duración media del estudio: 44 meses).
La presión arterial sistólica y diastólica permaneció estable entre la inclusión y la última evaluación en los pacientes tratados anteriormente con otros tratamientos antihipertensivos, y disminuyó en los pacientes sin tratamiento previo.
Más del 75% de los niños tenían una presión arterial sistólica y diastólica por debajo del 95º percentil en su última evaluación.
La seguridad coincidió con el perfil de seguridad conocido del perindopril.

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

El estudio ONTARGET fue efectuado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o enfermedad cerebrovascular, o que padecían de diabetes mellitus de tipo 2 con evidencia de lesiones de un órgano blanco. El estudio VA NEPHRON-D fue efectuado en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 y nefropatía diabética.
Estos estudios no demostraron ningún efecto benéfico significativo sobre los resultados renales y/o cardiovasculares y la mortalidad, mientras que se observó un aumento en el riesgo de hiperpotasemia, lesión aguda renal y/o hipotensión en comparación a la monoterapia.
Estos resultados también son pertinentes para otros inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina II, dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas.

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

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

FARMACOCINÉTICA
Después de la administración oral, el perindopril se absorbe de forma rápida y su concentración máxima se alcanza antes de la primera hora. La vida media plasmática es de una hora.
El perindopril es un profármaco. El 27% de la dosis administrada de perindopril se encuentra en el compartimiento sanguíneo en forma de metabolito activo, el perindoprilato. Además del perindoprilato activo, perindopril genera 5 metabolitos inactivos. La concentración plasmática máxima de perindoprilato se alcanza entre las 3 y 4 horas.
Dado que la ingestión de alimentos disminuye la conversión a perindoprilato y, por lo tanto, su biodisponibilidad, perindopril arginina debe ser administrado por vía oral, en una única dosis diaria, por la mañana, antes del desayuno.
Se ha demostrado una relación lineal entre la dosis de perindopril y su concentración plasmática.
El volumen de distribución del perindoprilato libre es de aproximadamente 0,2 l/kg.
La unión del perindoprilato a las proteínas plasmáticas es del 20%, principalmente a la enzima de conversión de la angiotensina, y es dependiente de la concentración.
El perindoprilato se excreta en la orina y la vida media terminal de la fracción libre es de aproximadamente 17 horas, alcanzando el estado estacionario en 4 días.
La eliminación de perindoprilato está disminuida en los pacientes de edad avanzada, y en aquellos con insuficiencia renal o cardíaca. Conviene ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal, según el grado de la misma (clearance de creatinina).
El clearance del perindoprilato durante la diálisis corresponde a 70 ml/min.
La cinética de perindopril se ve modificada en caso de cirrosis: el clearance hepático de la molécula precursora se reduce a la mitad. No obstante, la cantidad de perindoprilato formado no disminuye y, por tanto, no se precisa ningún ajuste posológico.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
Posología según indicación médica.
Posología orientativa: Se recomienda una toma diaria, por la mañana, antes del desayuno.

Nayla Sabbatella
Directora Técnica
Servier Argentina S.A.

La dosis deberá adecuarse en función a la respuesta terapéutica y su tolerancia.
Hipertensión arterial:
Puede utilizase en monoterapia o en asociación con otros medicamentos antihipertensivos.
La posología inicial recomendada es de 5 mg, una vez al día, por la mañana.
En pacientes con una activación intensa del sistema de renina-angiotensina-aldosterona (en particular, con hipertensión renovascular, depleción de sal o de volumen, descompensación cardíaca o hipertensión grave) pueden experimentar una brusca caída de la presión arterial con la primera dosis. Se recomienda administrar una dosis inicial de 2,5 mg (equivalente a medio comprimido de 5 mg) bajo estricta supervisión médica.
Se puede incrementar la dosis hasta 10 mg, una vez al día, al cabo de un mes de tratamiento.
Iniciado el tratamiento puede aparecer hipotensión sintomática, sobre todo si el paciente recibe tratamiento concomitante con diuréticos. Se recomienda administrar con precaución en estos pacientes debido a que pueden presentar una pérdida de sal o de volumen.
De ser posible, el diurético se suspenderá de 2 a 3 días antes de iniciar el tratamiento con Perindopril Arginina 5 mg.
Ante la imposibilidad de suspender el diurético, el tratamiento se iniciará con una dosis de 2,5 mg con vigilancia de la función renal y el potasio sérico. La posología se ajustará de acuerdo a la respuesta de la presión arterial; de ser necesario se reanudará el tratamiento diurético.
En los pacientes de edad avanzada iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 2,5 mg, que puede aumentarse progresivamente hasta 5 mg al cabo de un mes y hasta 10 mg, dependiendo de la función renal.
Enfermedad coronaria estable:
Iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 5 mg durante dos semanas, que se incrementará a 10 mg/día, dependiendo de la función renal y de la tolerancia a la dosis de 5 mg. Los pacientes de edad avanzada deben iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 2,5 mg durante una semana, que se incrementará a 5 mg diarios durante la semana siguiente y dependiendo de la función renal, puede incrementarse la dosis a 10 mg /día (ver Tabla 1). Sólo puede incrementarse la dosis si la más baja ha sido bien tolerada.
Ajuste posológico:
1- En la insuficiencia renal: la posología se basará en el clearance de creatinina, según la siguiente tabla:
Tabla 1: ajuste posológico en la insuficiencia renal

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

* El clearance de perindoprilato durante la diálisis es de 70 ml/min. Los pacientes hemodializados deben ingerir la dosis después de la diálisis.
2- En la insuficiencia hepática: no se requiere ajuste posológico (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Niños y adolescentes (menores de 18 años)
Se desconocen la seguridad y eficacia de perindopril en niños y adolescentes menores de 18 años.
Los datos actualmente disponibles son descritos en PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología.

A.N.M.A.T. FOLIO 6970 MESA DE ENTRADAS

CONTRAINDICACIONES

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

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

Angioedema hereditario o idiopático. Segundo y tercer trimestres del embarazo.

Uso concomitante de Coverene con productos que contienen Aliskireno en pacientes con diabetes *mellitus* o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73m²) (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO

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

Hipotensión: Los IECA pueden inducir una caída de la presión arterial. Los pacientes con hipertensión no complicada rara vez sufren hipotensión sintomática; ésta afecta principalmente a los pacientes con disminución de la volemia debida, por ejemplo, al tratamiento diurético, la restricción de sal en la dieta, la diálisis, la diarrea o los vómitos, o bien con una hipertensión grave dependiente de la renina. Se ha observado hipotensión sintomática entre los pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal asociada. Esta complicación se observa sobre todo entre los pacientes con los grados más avanzados de insuficiencia cardíaca, quienes reciben dosis altas de diuréticos de asa, la hiponatremia o la insuficiencia renal funcional. El inicio del tratamiento y el ajuste posológico se deben efectuar bajo riguroso seguimiento médico en pacientes con alto riesgo de hipotensión sintomática (ver INTERACCIONES / REACCIONES ADVERSAS).

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

En caso de hipotensión, colocar al paciente en decúbito supino y si corresponde administrar una solución de cloruro de sodio 9 mg/ml por vía intravenosa. Si la hipotensión es pasajera, puede continuar el tratamiento una vez que la presión arterial se haya estabilizado, tras el aumento de la volemia.

Perindopril Arginina 10 mg puede inducir un descenso adicional de la presión arterial en algunos pacientes con insuficiencia cardíaca que tienen una presión arterial normal o baja. Este efecto previsible generalmente no requiere la suspensión del tratamiento. Si la hipotensión se vuelve sintomática, puede ser necesario reducir la dosis o suspender la medicación.

Estenosis aórtica y mitral / miocardiopatía hipertrófica: Como otros IECA, debe administrarse con prudencia a los pacientes con estenosis mitral y obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo, por ejemplo, estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica.

Insuficiencia renal: En caso de insuficiencia renal (clearance de creatinina < 60 ml/min) hay que ajustar la dosis inicial de perindopril según el clearance de creatinina del paciente (ver Tabla 1) y luego, en función de la respuesta del paciente al tratamiento. La vigilancia periódica del potasio y de la creatinina forma parte de la práctica médica habitual en estos pacientes.

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

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

Nayla Cabbatella
Directora Técnica
Servier Argentina S.A.

El tratamiento de estos pacientes debe iniciarse bajo estricta vigilancia médica; se administrarán dosis bajas y se ajustará con precaución la posología. Como el tratamiento con diuréticos es un factor de riesgo adicional, conviene suspenderlo y hacer un seguimiento de la función renal durante las primeras semanas del tratamiento.
Algunos pacientes hipertensos sin antecedentes de enfermedad renal vascular han mostrado elevaciones de la urea en sangre y de la creatinina sérica, generalmente leves y pasajeras, sobre todo después de administrar 10 mg de Perindopril Arginina junto con un diurético. Este hecho afecta en particular a los pacientes con insuficiencia renal preexistente. A veces será necesario reducir la dosis, suspender el diurético, Perindopril Arginina, o ambos.
Pacientes hemodializados: Se han descrito reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alta permeabilidad y tratados al mismo tiempo con un IECA. En estos pacientes se debe utilizar otro tipo de membrana de diálisis o un agente antihipertensivo de clase diferente.
Trasplante de riñón: No se dispone de datos sobre su administración en pacientes con un trasplante renal reciente.
Hipersensibilidad y angioedema: Se han notificado raros casos de angioedema de cara, extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con IECA, incluido el Perindopril Arginina 10 mg. El angioedema puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento. En este caso, hay que suspender de inmediato la medicación y vigilar al paciente hasta la remisión completa de los síntomas. El edema limitado a la cara y los labios, suele remitir sin tratamiento, aunque se pueden utilizar antihistamínicos para aliviar los síntomas.
El angioedema asociado a un edema de laringe puede resultar mortal. Cuando se ve afectada la lengua, la glotis o la laringe, y existe riesgo de obstrucción respiratoria, se aplicará en forma urgente un tratamiento que puede consistir en la administración de adrenalina y/o el mantenimiento de la permeabilidad de la vía respiratoria. El paciente debe permanecer bajo riguroso monitoreo médico hasta que los síntomas hayan remitido completamente. Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con la administración de IECA presentan un mayor riesgo de angioedema con los IECA.
Rara vez se ha señalado angioedema intestinal en pacientes tratados con IECA. Estos pacientes presentaban dolores abdominales (con o sin náuseas o vómitos) y, en algunos casos, no estaban precedidos de angioedema facial; los niveles C-1 esterasa eran normales. El diagnóstico se realiza mediante escaneo abdominal, ecografía o cirugía, y los síntomas desaparecen al discontinuar el tratamiento con el IECA. El angioedema intestinal debe formar parte del diagnóstico diferencial en caso de dolor abdominal en un paciente con IECA.
Utilización concomitante de inhibidores de mTOR (ej. sirolimus, everolimus, temsirolimus):
Pacientes tratados de forma concomitante con inhibidores de mTOR (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 Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN").
Reacciones anafilactoides durante una aféresis de las lipoproteínas de baja densidad (LDL): Excepcionalmente, pacientes tratados con IECA han presentado reacciones anafilactoides que pusieron en peligro su vida durante una aféresis de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) con adsorción sobre el sulfato de dextrano. Estas reacciones pueden evitarse suspendiendo de forma temporal el tratamiento con IECA antes de cada aféresis.
Reacciones anafilactoides durante la desensibilización: Algunos pacientes que reciben IECA durante un tratamiento desensibilizante (por ej., con veneno de himenópteros) pueden sufrir reacciones anafilactoides. Estas reacciones pueden evitarse suspendiendo de forma temporal los IECA durante la desensibilización, pero reaparecen si se procede a una reexposición accidental.
Insuficiencia hepática: En raras ocasiones, los IECA han sido asociados con un síndrome que comienza por una ictericia colestásica, y puede progresar hacia la

IF-2020-01639901-APN-DERM#ANMAT

hepatitis necrosante fulminante y (a veces) la muerte. Se ignora el mecanismo de este síndrome. Los pacientes que reciben IECA y presentan ictericia o elevaciones marcadas de las enzimas hepáticas deben suspender el tratamiento con el IECA y ser sometidos a estricta vigilancia médica.

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

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

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

Cirugía / anestesia: En los pacientes que deben ser sometidos a éstas, con preparados que inducen hipotensión, Perindopril Arginina puede bloquear la formación de angiotensina II debido a la liberación compensadora de renina. Debe interrumpirse el tratamiento un día antes de la cirugía. Si ocurre hipotensión y se atribuye a este mecanismo, se puede corregir expandiendo la volemia.

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

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

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

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

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):
Existen pruebas que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de la angiotensina II o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y de disminución de la función renal (incluso insuficiencia renal aguda). Por tanto, no se recomienda el bloqueo doble del SRAA mediante el uso combinado de

inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de la angiotensina II o aliskireno (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN y PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS).
Si el tratamiento por bloqueo doble se considera como absolutamente esencial, solo debe ser administrado bajo la supervisión de un especialista y sujeto a una vigilancia estrecha y frecuente de la función renal, los electrolitos y la presión arterial.
Los inhibidores de la ECA y los antagonistas del receptor de la angiotensina II no deben ser utilizados de manera concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

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

EMBARAZO
Se desaconseja la administración de IECA durante el 1er trimestre de embarazo. La administración de IECA está contraindicada en el 2do y 3er trimestre del embarazo.
Los datos epidemiológicos disponibles sobre el riesgo de malformación tras exposición a los IECA en el primer trimestre del embarazo no son concluyentes. No obstante, no puede descartarse un pequeño aumento en el riesgo de malformaciones congénitas. A menos que se considere que el tratamiento con IECA es esencial, se recomienda a las pacientes que planeen un embarazo modificar su tratamiento antihipertensivo por un medicamento que tenga un mejor perfil de seguridad durante el embarazo. En caso de diagnóstico de embarazo, el tratamiento con IECA deberá interrumpirse de inmediato y, en caso necesario, se deberá iniciar un tratamiento alternativo.
La exposición prolongada a los IECA durante el segundo y el tercer trimestre induce una fetotoxicidad (alteración de la función renal, oligohidramnios y retraso en la osificación de la bóveda craneal) y una toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión e hiperpotasemia). Si ocurre una exposición al perindopril durante el segundo trimestre del embarazo, se aconseja la verificación ecográfica de la función renal y de la bóveda craneal. Deberá vigilarse la presión arterial de los recién nacidos de madres tratadas con IECA.

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

FERTILIDAD
No hubo ningún efecto sobre la función reproductora o la fertilidad.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS
Coverene no afecta directamente a la vigilia, aunque pueden darse episodios de vértigos o cansancio relacionados con una bajada de la presión arterial. Por consiguiente, la aptitud para conducir vehículos o utilizar máquinas puede verse disminuida.

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

FOLIO 673 ENTRADAS
Nayla Sabbatella
Directora Técnica
Servier Argentina S.A.

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

Uso concomitante contraindicado:
Aliskireno: En pacientes diabéticos o con insuficiencia renal, riesgo de hiperpotasemia, empeoramiento de la función renal y aumento de la morbimortalidad cardiovascular.

Uso concomitante no recomendado:
Aliskireno: En pacientes que no presentan diabetes o insuficiencia renal, riesgo de hiperpotasemia, empeoramiento de la función renal y aumento de la morbimortalidad cardiovascular.

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

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

Racecadotril
Inhibidores de la ECA (p. ej. perindopril) son causa conocida de angioedema. Este riesgo pued 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 de empleo").

Diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., triamtereno, 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 DE EMPLEO). No obstante, si estuviera indicado el uso concomitante, se administrarán con prudencia y bajo vigilancia periódica del potasio sérico. Para el uso de espironolactona en la insuficiencia cardiaca, ver más adelante.

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

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

Uso concomitante que requiere precaución especial:

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

Baclofeno:
Aumento del efecto antihipertensivo. Monitorizar la presión arterial y ajustar la dosis del antihipertensivo si fuese necesario.

Diuréticos no ahorradores de potasio:
Los pacientes que están tomando diuréticos, y especialmente aquellos que presentan hipovolemia y/o hiponatremia, pueden experimentar una reducción excesiva de la presión 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 la *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 volver a administrar un diurético no ahorrador de potasio; o se deberá iniciar el tratamiento con el inhibidor de la ECA a una dosis baja e ir aumentándola progresivamente.

En la 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 y 50 mg al día y con dosis bajas de inhibidores de la ECA:
En el tratamiento de la 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 mortal, especialmente en caso de incumplimiento de las recomendaciones de prescripción en esta asociación.
Antes de iniciar la asociación, comprobar la ausencia de hiperpotasemia e insuficiencia renal.
Se recomienda una estrecha supervisión de la potasemia y la creatinemia en el primer mes de tratamiento una vez a la semana al principio y, después, mensualmente.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluido el ácido acetilsalicílico en dosis ≥ 3 g/día:
Cuando los IECA se administran simultáneamente con AINE (como el ácido acetilsalicílico usado como antiinflamatorio, los inhibidores COX-2 y los AINE no selectivos) puede verse reducido el efecto antihipertensivo.
La toma concomitante de IECA y AINE puede aumentar el riesgo de deterioro de la función renal, incluido el riesgo de insuficiencia renal aguda, y aumentar el potasio sérico, sobre todo en los pacientes con una alteración preexistente de la función renal.

renal. La asociación debe administrarse con prudencia, especialmente en pacientes ancianos. Los pacientes deben estar correctamente hidratados y deberán hacerse mediciones para controlar la función renal, al inicio del tratamiento y luego periódicamente.

Uso concomitante que requiere algún tipo de precaución:

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

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

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

Simpaticomiméticos: Pueden disminuir los efectos antihipertensivos de los IECA.

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

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

REACCIONES ADVERSAS

a) Resumen del perfil de seguridad:

El perfil de seguridad de perindopril es coherente con el perfil de seguridad de los inhibidores de la ECA:
- Los acontecimientos adversos más frecuentes notificados en los ensayos clínicos y observados con perindopril son: mareos, cefalea, parestesia, vértigo, alteraciones visuales, acúfenos, hipotensión, tos, disnea, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, disgeusia, dispepsia, náuseas, vómitos, prurito, exantema, calambres musculares y astenia.

b) b. Listado tabulado de reacciones adversas:

Las siguientes son reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos y/o en el uso post-comercialización con perindopril y se enumeran según la siguiente convención de frecuencia:
Muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100, <1/10); poco frecuentes (≥1/1000, <1/100); raras (≥1/10000, <1/1000); muy raras (<1/10000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema	Eosinofilia	Poco frecuente*

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

linfático	Agranulocitosis o pancitopenia	Muy rara
	Disminución de la hemoglobina y disminución del hematocrito	Muy rara
	Leucopenia / neutropenia	Muy rara
	Anemia hemolítica en pacientes con carencia congénita de G-6PDH	Muy rara
	Trombocitopenia	Muy rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia	Poco frecuente*
	Hiperpotasemia, que revierte con la suspensión del tratamiento	Poco frecuente*
	Hiponatremia	Poco frecuente*
Trastornos psiquiátricos	Alteraciones del estado de ánimo	Poco frecuente
	Alteraciones del sueño	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Frecuente
	Cefalea	Frecuente
	Parestesia	Frecuente
	Vértigo	Frecuente
	Somnolencia	Poco frecuente*
	Síncope	Poco frecuente*
	Confusión	Muy rara
Trastornos oculares	Alteraciones visuales	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos	Frecuente
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Poco frecuente*
	Taquicardia	Poco frecuente*
	Angina de pecho	Muy rara
	Arritmia	Muy rara
	Infarto de miocardio, posiblemente secundario a hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo.	Muy rara
Trastornos vasculares	Hipotensión (y efectos relacionados con la hipotensión)	Frecuente
	Vasculitis	Poco frecuente*
	Ictus, posiblemente secundario a hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo	Muy rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Frecuente
	Disnea	Frecuente
	Broncoespasmo	Poco frecuente
	Neumonía eosinofílica	Muy rara
	Rinitis	Muy rara
Trastornos	Dolor abdominal	Frecuente

A.N.M.A.T. FOLIO 677 MESA DE ENTRADAS

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

gastrointestinales	Estreñimiento	Frecuente
	Diarrea	Frecuente
	Disgeusia	Frecuente
	Dispepsia	Frecuente
	Náuseas	Frecuente
	Vómitos	Frecuente
	Sequedad de boca	Poco frecuente
	Pancreatitis	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis citolítica o colestásica	Muy rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Frecuente
	Erupción	Frecuente
	Urticaria	Poco frecuente
	Angioedema de la cara, extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y/o laringe	Poco frecuente
	Reacciones de fotosensibilidad	Poco frecuente*
	Penfigoide	Poco frecuente*
	Hiperhidrosis	Poco frecuente
	Empeoramiento de la psoriasis	Rara*
	Eritema multiforme	Muy rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares	Frecuente
	Artralgia	Poco frecuente*
	Mialgia	Poco frecuente*
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal	Poco frecuente
	Insuficiencia renal aguda	Muy rara
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Frecuente
	Dolor torácico	Poco frecuente*
	Malestar general	Poco frecuente*
	Edema periférico	Poco frecuente*
	Pirexia	Poco frecuente*
Exploraciones complementarias	Urea elevada en sangre	Poco frecuente*
	Creatinina elevada en sangre	Poco frecuente*
	Bilirrubina elevada en sangre	Rara
	Elevación de las enzimas hepáticas	Rara
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y	Caídas	Poco frecuente*

ANMAT FOLIO 678 MESA DE ENTRADAS

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

complicaciones de procedimientos terapéuticos		

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

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

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

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD
Durante los estudios sobre la toxicidad crónica por vía oral (ratas y monos), el órgano atacado fue el riñón que mostró una lesión reversible.
No se han descrito efectos mutagénicos durante los estudios in vitro o in vivo.
En los estudios sobre la toxicidad para la función reproductora (ratas, ratones, conejos y monos) no se advirtió ningún signo de toxicidad embrionaria ni de teratogenia. Sin embargo, los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina inducen, como grupo, efectos adversos para el desarrollo fetal tardío que determinan la muerte fetal y malformaciones congénitas entre los roedores y conejos: se han observado lesiones renales y una mayor mortalidad peri y posnatal.
Durante los estudios de larga duración con ratas y ratones no se observaron efectos cancerígenos.

SOBREDOSIS
En caso de sobredosis accidental o voluntaria consultar a su médico o al centro de asistencia toxicológica: Hospital Posadas, tel. 0800-333-0160 / (011) 4658-7777; Hospital Gutiérrez, tel. 0800-444-8694 / (011) 4962-6666/2247; Hospital P. Elizalde, tel. (011) 4300-2115 / (011) 4362-6063 urgentemente e informar el estado del paciente.
Se dispone de pocos datos sobre la sobredosis en humanos. Los síntomas asociados con una sobredosis consisten en hipotensión, shock circulatorio, alteraciones electrolíticas, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, vértigo, ansiedad y tos.
El tratamiento recomendado en caso de sobredosis consiste en la infusión intravenosa de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%). Si ocurre hipotensión, se colocará al paciente en decúbito. De ser posible, también se puede infundir angiotensina II y/o catecolaminas por vía intravenosa. El perindopril puede eliminarse de la circulación general mediante hemodiálisis. La bradicardia rebelde al tratamiento exige la colocación de un marcapasos. Hay que vigilar en todo momento las constantes vitales y las concentraciones séricas de electrolitos y creatinina.

PRESENTACIÓN
Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD:

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

FOLIO 680 MESA DE ENTRADAS

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº: 42.399
Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie - Francia
Representante e importador:
SERVIER ARGENTINA S.A.
Av. del Libertador 5930, 8° piso - (C1428ARP) Capital Federal
Tel: 0800-777-SERVIER (7378437)
Directora Técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica

Versión: fecha de aprobación ANMAT

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

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-01639901-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 8 de Enero de 2020

Referencia: 999-18-1 PROSPECTO prod COVERENE 10 mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.08 15:29:54 -03:00

MARÍA SERRATE
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.08 15:29:38 -03:00

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

Composición
Cada comprimido recubierto contiene:
Perindopril arginina 5 mg (Equivale a 3,395 mg de perindopril base).
Excipientes: estearato de magnesio, lactosa monohidrato, maltodextrina, sílice coloidal hidrofóbica, carboximetilalmidón sódico, macrogol 6000, Sepifilm NT 3407 verde.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento porque contiene información importante para usted.

- 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 únicamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos signos de enfermedad, ya que puede perjudicarles.
- Si sufre algún efecto secundario informe a su médico, incluso si se trata de un efecto secundario no mencionado en este prospecto.

Contenido:

1. Qué es COVERENE y para qué se utiliza
2. Qué debe saber antes de tomar COVERENE
3. Cómo tomar COVERENE
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de COVERENE
6. Información adicional

1. Qué es COVERENE y para qué se utiliza

COVERENE es un inhibidor del enzima convertidor de angiotensina (IECA). Actúan ensanchando los vasos sanguíneos, por lo que su corazón bombeará sangre más fácilmente a través de los mismos.

COVERENE se utiliza para:

- tratar la ***tensión arterial elevada*** (hipertensión),
- tratar la ***insuficiencia cardiaca***, (cuando el corazón no es capaz de bombear suficiente sangre para alimentar al conjunto del cuerpo).
- reducir el riesgo de acontecimientos cardiacos, tales como ataques de corazón, en pacientes con ***enfermedad coronaria estable*** (una enfermedad en la que la aportación de sangre al corazón está reducida o bloqueada) que han sufrido ya un ataque de corazón y/o una operación para mejorar el aporte de sangre al corazón ensanchando los vasos sanguíneos que llegan a él.

2. Qué debe saber antes de tomar COVERENE

No tome COVERENE

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

- si es alérgico a perindopril o a demás componentes de este medicamento (Ver COMPOSICIÓN) , o a cualquier otro inhibidor de la ECA
- si ha experimentado síntomas como respiración con pitos, inflamación de la cara, lengua o garganta, picor intenso o erupciones cutáneas graves con algún tratamiento previo con inhibidores del ECA o si usted o un miembro de su familia ha tenido estos síntomas en cualquier otra circunstancia (un trastorno denominado angioedema).
- si está embarazada de más de 3 meses (es también preferible evitar COVERENE al principio del embarazo)
- si tiene una diabetes o función renal reducida y recibe tratamiento con aliskireno.
- si está recibiendo diálisis o si pudiera ser sometido a otro tipo de filtración sanguínea. Dependiendo de la máquina utilizada, Coversyl pudiera no ser apropiado.
- si tiene problemas renales con disminución del suministro sanguíneo a nivel renal (estenosis arterial renal).
- si está siendo actualmente tratado con sacubitril/valsartán, un medicamento utilizado para tratar la insuficiencia cardiaca (ver "Advertencias y precauciones" y "Uso de Coversyl con otros medicamentos").

Advertencias y precauciones

Si se dan algunas de las siguientes circunstancias consulte con su médico antes de tomar COVERENE 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 a los riñones),
- padece cualquier otro problema del corazón,
- padece problemas de hígado,
- padece insuficiencia renal o si usted está en diálisis,
- si tiene niveles anormalmente altos de una hormona llamada aldosterona en la sangre (aldosteronismo primario), sufre una enfermedad vascular del colágeno (enfermedad del tejido conjuntivo) como un lupus eritematoso sistémico o escleroderma,
- tiene diabetes,
- sigue una dieta sin sal o utiliza sustitutos de la sal que contengan potasio,
- va a someterse a anestesia y/o cirugía mayor,
- va a someterse a una aféresis de LDL (que consiste en la eliminación del colesterol de su sangre mediante una máquina),
- va a recibir un tratamiento de desensibilización para reducir los efectos de una alergia a las picaduras de abejas o avispas,
- ha sufrido recientemente diarrea o vómitos, o está deshidratado,
- le ha comunicado su médico/a que tiene intolerancia a algunos azúcares,
- Toma cualquiera de los siguientes medicamentos usados para tratar la hipertensión:
  - un "antagonista del receptor de la angiotensina II" (ARA) (también conocidos como sartanes – por ejemplo, valsartán, telmisartán, irbesartán) en particular si padece de problemas de riñón debido a la diabetes.
  - aliskireno.

Su médico pudiera verificar a intervalos regulares el funcionamiento de sus riñones, su presión arterial y el nivel de electrolitos (p.ej. potasio) en la sangre.

Ver también la información en la sección NO TOME COVERENE.

- es de origen de raza negra ya que pudiera tener un mayor riesgo de angioedema y este medicamento pudiera ser menos eficaz para reducir su presión arterial que en pacientes de otras razas.

• si toma alguno de los medicamentos siguientes, el riesgo de angioedema aumenta:

o racecadotril (utilizado para el tratamiento de la diarrea),

o sirolimus, everolimus, temsirolimus y otros medicamentos pertenecientes a la clase llamada inhibidores de mTOR (utilizados para prevenir el rechazo del trasplante de órganos).

o sacubitril (disponible en asociación a dosis fija con valsartán), utilizado para tratar la insuficiencia cardiaca crónica.

Angioedema
Se ha notificado angioedema (una reacción alérgica grave con inflamación de la cara, labios, lengua o garganta con dificultades para tragar o respirar) en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluso Coverene. Puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Si desarrolla este tipo de síntoma, debe dejar de tomar Coverene y consultar un médico inmediatamente. Ver también la sección POSIBLES EFECTOS ADVERSOS.
Debe informar a su médico si piensa que está (o podría quedarse) embarazada. COVERENE no está recomendado al principio del embarazo, y no lo debe tomar si está embarazada de más de 3 meses, ya que puede causar un daño grave a su bebé si se usa en ese periodo.

Niños y adolescentes
No se recomienda el uso de perindopril en niños y adolescentes hasta los 18 años.

Uso de otros medicamentos y COVERENE
Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente o piensa utilizar otros medicamentos.

El tratamiento con COVERENE puede verse afectado por otros medicamentos. Su médico pudiera tener que cambiar su dosis y/o tomar otras precauciones. Estos incluyen:
- otros medicamentos para la tensión arterial alta, incluyendo agonistas del receptor de la angiotensina II (ARA), aliskireno (ver también información en la sección NO TOME COVERENE y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, diuréticos (medicamentos que aumentan la cantidad de orina producida por los riñones),
  - medicamentos ahorradores de potasio (p. ej., triamtereno, amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio, otros medicamentos que pueden aumentar el nivel de potasio en el organismo (como la heparina y el cotrimoxazol también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol),
- medicamentos ahorradores de potasio utilizados para tratar la insuficiencia cardíaca: eplerenona y espironolactona en dosis de 12,5 mg a 50 mg al día,
- litio para manía o depresión,
- medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (ej. ibuprofeno) para el tratamiento del dolor o dosis altas de ácido acetilsalicílico,
- medicamentos para tratar la diabetes (como la insulina o metformina),
- baclofeno (se usa para tratar la rigidez muscular en enfermedades como la esclerosis múltiple),
- medicamentos para tratar trastornos mentales tales como depresión, ansiedad, esquizofrenia, etc (ej. antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos),
- inmunosupresores (medicamentos que reducen el mecanismo de defensa del organismo) utilizados para tratar trastornos autoinmunes o después de un trasplante (ej. ciclosporina, tacrolimus),
- trimetoprima (para el tratamiento de las infecciones),
- estramustina (se usa en el tratamiento del cáncer),
  - medicamentos que en la mayoría de los casos se utilizan 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 la sección "Advertencias y precauciones",
  - sacubitril/valsartán (utilizado para tratar la insuficiencia cardiaca crónica). Ver secciones "No tome Coversyl" y "Advertencias y precauciones".
-
- alopurinol (para el tratamiento de la gota),
- procainamida (para el tratamiento de latidos del corazón irregulares),
- vasodilatadores incluyendo nitratos (medicamentos que producen el ensanchamiento de los vasos sanguíneos),

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

FOLIO 640 MESA DE ENTRADAS

- medicamentos utilizados para el tratamiento de la tensión arterial baja, shock o asma (ej. efedrina, noradrenalina o adrenalina),
- sales de oro, sobre todo si se administran por vía intravenosa (para tratar los síntomas de la artritis reumatoide).

COVERENE con los alimentos y bebidas
Es preferible tomar COVERENE 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 piensa que está (o podría quedarse) embarazada. Normalmente, su médico le aconsejará que deje de tomar COVERENE antes de quedarse embarazada o tan pronto como sepa que está embarazada y le recomendará que tome otro medicamento en lugar de COVERENE. COVERENE no está recomendado al principio del embarazo, y no debe tomarlo cuando esté embarazada de más de tres meses, ya que puede causar un daño grave a su bebé si se toma después del tercer mes del embarazo

ADVERTENCIA: TOXICIDAD FETAL
En caso de diagnóstico de embarazo, discontinuar Coverene inmediatamente.
Los fármacos que actúan directamente en el sistema renina angiotensina pueden causar daño y muerte al feto en desarrollo

Lactancia
Informe a su médico si va a empezar o si está en periodo de lactancia. COVERENE no está recomendado en madres que están en periodo de lactancia, y su médico puede elegir otro tratamiento para usted si desea continuar con la lactancia, especialmente si su bebé es recién nacido, o nació prematuramente.

Conducción y uso de máquinas
COVERENE no modifica el estado de alerta, pero debido a la bajada de la 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.

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

3. Cómo tomar COVERENE

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas.
Trague el comprimido con la ayuda de un vaso de agua, preferiblemente a la misma hora cada día, por la mañana, antes del desayuno. Su médico decidirá la dosis correcta para usted.

Las dosis recomendadas son las siguientes:
Hipertensión arterial: La dosis inicial y de mantenimiento generalmente es de 5 mg al día.
Si es necesario, después de un mes de tratamiento, su médico podrá aumentar la dosis a

Daniela Sebastiani
M.N. 14783
Dir. Técnica
Servier Argentina S.A.

10 mg al día. La dosis máxima recomendada para la hipertensión arterial es de 10 mg al día.
Si usted tiene 65 años o más, la dosis inicial generalmente es de 2,5 mg al día. Si es necesario, después de un mes de tratamiento, su médico podrá aumentar la dosis a 5 mg al día, y si fuese necesario hasta 10 mg al día.

Insuficiencia cardiaca: la dosis inicial es habitualmente de 2,5 mg al día. Al cabo de dos semanas, la dosis puede aumentarse a 5mg, que es la dosis máxima recomendada en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Enfermedad coronaria estable: La dosis inicial generalmente es de 5 mg al día. Si es necesario, después de dos semanas de tratamiento, su médico podrá aumentar la dosis a 10 mg al día, que es la dosis máxima recomendada para esta indicación.
Si usted tiene 65 años o más, la dosis inicial generalmente es de 2,5 mg al día. Si es necesario, después de una semana de tratamiento, su médico podrá aumentar la dosis a 5 mg al día, y si fuese necesario, una semana más tarde, se podrá aumentar hasta 10 mg al día.

Uso por niños y adolescentes
No se recomienda el uso en niños y adolescentes.

Si toma más COVERENE del que debiera
Si usted ha tomado más comprimidos de COVERENE de los que debe, contacte inmediatamente con su médico o llame al centro de asistencia toxicológica: Hospital Posadas, tel. 0800-333-0160 / (011) 4658-7777; Hospital Gutiérrez, tel. 0800-444-8694 / (011) 4962-6666/2247; Hospital P. Elizalde, tel. (011) 4300-2115 / (011) 4362-6063.

El síntoma más frecuente en caso de sobredosis es la disminución de la tensión arterial con posibles síntomas de mareos o desmayo. Si esto ocurre, puede ayudar acostarse con las piernas levantadas.

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

Si interrumpe el tratamiento con COVERENE
Como el tratamiento con COVERENE normalmente será 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, este medicamento puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si experimenta alguno de los efectos secundarios siguientes, que pudieran ser graves, interrumpa el tratamiento con este medicamento y acuda de inmediato al médico:

- inflamación de la cara, labios, boca, lengua o garganta, dificultad respiratoria (angiodema) Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – (Poco frecuentes pueden ocurrir en hasta 1 de cada 100 personas),
- mareos intensos o desmayo, debido a una presión arterial baja (Frecuentes - pueden ocurrir en hasta 1 de cada 10 personas),

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

- latidos del corazón anormalmente rápidos o irregulares, dolor en el pecho (angina) o ataque al corazón (Muy raras - pueden ocurrir en hasta 1 de cada 10.000 personas)
- debilidad en los brazos o piernas, o problemas del habla que pudieran ser una señal de un posible accidente cerebrovascular (Muy raras - pueden ocurrir en hasta 1 de cada 10.000 personas),
- respiración con pitos súbita, dolor en el pecho, falta de aire, o dificultad respiratoria (broncoespasmo) (Poco frecuentes - pueden ocurrir en hasta 1 de cada 100 personas),
- inflamación del páncreas que puede causar dolor intenso en el abdomen y espalda acompañada de una sensación de molestia (Muy raras - pueden ocurrir en hasta 1 de cada 10.000 personas),
- color amarillento de la piel o del blanco de los ojos (ictericia) que pudieran ser una señal de hepatitis (Muy raras - pueden ocurrir en hasta 1 de cada 10.000 personas),
- erupción cutánea que a menudo aparece como parches rojos con picor en la cara, brazos o piernas (eritema multiforme) (Muy raras - pueden ocurrir en hasta 1 de cada 10.000 personas).

Si observa cualquiera de los efectos secundarios mencionados más abajo informe a su médico:

- Frecuentes (puede ocurrir hasta en 1 de cada 10 personas):

dolor de cabeza, mareos, vértigo, sensación de hormigueos, trastornos visuales, acúfenos (sensación de ruidos en los oídos), tos, dificultad respiratoria (disnea), trastornos digestivos (náuseas, vómitos, dolor abdominal, alteración del gusto, dispepsia o dificultad para la digestión, diarrea, estreñimiento), reacciones alérgicas (como erupciones cutáneas, picor), calambres musculares, sensación de debilidad.

- Poco frecuentes (puede ocurrir en 1 de cada 100 personas):

cambios de humor, trastornos del sueño, sequedad de boca, picor intenso o erupciones cutáneas graves, aparición de grupos de ampollas sobre la piel, problemas renales, impotencia, sudoración, exceso de eosinófilos (un tipo de glóbulos blancos), somnolencia, desmayo, palpitaciones, taquicardia, vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos), reacción de fotosensibilidad (aumento de la sensibilidad de la piel al sol), artralgias (dolores en las articulaciones), mialgias (dolores musculares), dolor en el pecho, malestar general, edema periférico, fiebre, caídas, alteraciones de los parámetros de laboratorio: niveles altos de potasio en sangre, que revierten al suspender la medicación, niveles bajos de sodio, hipoglucemia (nivel muy bajo de azúcar en la sangre) en el caso de los enfermos diabéticos, urea en sangre elevada y creatinina en sangre elevada.

- Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas):

variaciones en los parámetros de laboratorio: niveles elevados de las enzimas hepáticas, nivel elevado de bilirrubina en el suero.

- Muy raras (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

confusión, neumonía eosinófila (un tipo raro de neumonía), rinitis (congestión o moqueo nasal), insuficiencia renal aguda, cambios en los valores sanguíneos, como disminución de los glóbulos blancos y rojos, disminución de la hemoglobina, disminución del número de plaquetas en la sangre.

Orinas concentradas (de color oscuro), náuseas o vómitos, calambres musculares, confusión y convulsiones que pueden ser explicadas por una secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH). Si desarrolla estos síntomas, por favor contacte su médico lo antes posible.

A.N.M.A.T.
FOLIO
043
MESA DE ENTRADAS

Notificación de efectos secundarios:

Informe a su médico si observa cualquier efecto adverso, incluso si el efecto adverso no aparece mencionado en este prospecto. Al señalar los efectos adversos, contribuirá a proporcionar más información sobre la seguridad del medicamento.

5. Conservación de COVERENE

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.
Mantenga el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.
Condiciones de almacenamiento: inferiores a 30°C.

6. Información adicional

Aspecto del producto
COVERENE 5 mg son comprimidos recubiertos con película, de color verde claro en forma de bastón, grabados sobre una cara y ranurado en las 2 partes.

PRESENTACIONES:
Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 42399
Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie - Francia
Representante e importador: SERVIER ARGENTINA S.A.
Av. Castañares 3222 (CP1406IHS) - Capital Federal
Tel: 0800-777-734387 (SERVIER)
www.servier.com.ar
Directora Técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica

Versión: Fecha de aprobación ANMAT

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

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-01640357-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 8 de Enero de 2020

Referencia: 999-18-1 INFORMACION PACIENTE prod COVERENE 5 mg.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.08 15:30:33 -03:00

MARÍA SERRATE
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.08 15:30:34 -03:00

A.N.M.A.T.
FOLIO
644
MESA DE ENTRADAS

COVERENE® 10 mg
PERINDOPRIL
Comprimidos Recubiertos
Venta bajo receta
Industria Francesa

Composición
Cada comprimido recubierto contiene:
Perindopril arginina 10 mg (Equivale a 6,790 mg de perindopril base).
Excipientes: estearato de magnesio, lactosa monohidrato, maltodextrina, sílice coloidal hidrofóbica, carboximetilalmidón sódico, macrogol 6000, Sepifilm NT 3407 verde.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento porque contiene información importante para usted.

- 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 únicamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos signos de enfermedad, ya que puede perjudicarles.
- Si sufre algún efecto secundario informe a su médico incluso si se trata de un efecto secundario no mencionado en este prospecto.

Contenido:

1. Qué es COVERENE y para qué se utiliza
2. Qué debe saber antes de tomar COVERENE
3. Cómo tomar COVERENE
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de COVERENE
6. Información adicional

1. Qué es COVERENE y para qué se utiliza

COVERENE es un inhibidor del enzima convertidor de angiotensina (IECA). Actúan ensanchando los vasos sanguíneos, por lo que su corazón bombeará sangre más fácilmente a través de los mismos.

COVERENE se utiliza para:

- tratar la ***tensión arterial elevada*** (hipertensión),
- reducir el riesgo de acontecimientos cardiacos, tales como ataques de corazón, en pacientes con ***enfermedad coronaria estable*** (una enfermedad en la que la aportación de sangre al corazón está reducida o bloqueada) que han sufrido ya un ataque de corazón y/o una operación para mejorar el aporte de sangre al corazón ensanchando los vasos sanguíneos que llegan a él.

2. Qué debe saber antes de tomar COVERENE

No tome COVERENE

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

- si es alérgico a perindopril o a demás componentes de este medicamento (ver COMPOSICIÓN), o a cualquier otro inhibidor de la ECA
- si ha experimentado síntomas como respiración con pitos, inflamación de la cara, lengua o garganta, picor intenso o erupciones cutáneas graves con algún tratamiento previo con inhibidores del ECA o si usted o un miembro de su familia ha tenido estos síntomas en cualquier otra circunstancia (un trastorno denominado angioedema).
- si está embarazada de más de 3 meses (es también preferible evitar COVERENE al principio del embarazo).
- si tiene una diabetes o función renal reducida y recibe tratamiento con aliskireno.
- si está recibiendo diálisis o si pudiera ser sometido a otro tipo de filtración sanguínea. Dependiendo de la máquina utilizada, Coversyl pudiera no ser apropiado.
- si tiene problemas renales con disminución del suministro sanguíneo a nivel renal (estenosis arterial renal).
- si está siendo actualmente tratado con sacubitril/valsartán, un medicamento utilizado para tratar la insuficiencia cardiaca (ver "Advertencias y precauciones" y "Uso de Coversyl con otros medicamentos").
-

Advertencias y precauciones

Si se dan algunas de las siguientes circunstancias consulte con su médico antes de tomar COVERENE 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 a los riñones),
- padece cualquier otro problema del corazón,
- padece problemas de hígado,
- padece insuficiencia renal o si usted está en diálisis,
- si tiene niveles anormalmente altos de una hormona llamada aldosterona en la sangre (aldosteronismo primario),
- sufre una enfermedad vascular del colágeno (enfermedad del tejido conjuntivo) como un lupus eritematoso sistémico o escleroderma,
- tiene diabetes,
- sigue una dieta sin sal o utiliza sustitutos de la sal que contengan potasio,
- va a someterse a anestesia y/o cirugía mayor,
- va a someterse a una aféresis de LDL (que consiste en la eliminación del colesterol de su sangre mediante una máquina),
- va a recibir un tratamiento de desensibilización para reducir los efectos de una alergia a las picaduras de abejas o avispas,
- ha sufrido recientemente diarrea o vómitos, o está deshidratado,
- le ha comunicado su médico/a que tiene intolerancia a algunos azúcares,
- toma cualquiera de los siguientes medicamentos usados para tratar la hipertensión :
  - un "antagonista del receptor de la angiotensina II" (ARA) (también conocidos como sartanes – por ejemplo valsartán, telmisartán, irbesartán) en particular si padece de problemas de riñón debido a la diabetes.
  - aliskireno.

Su médico pudiera verificar a intervalos regulares el funcionamiento de sus riñones, su presión arterial y el nivel de electrolitos (p.ej. potasio) en la sangre.
Ver también la información en la sección NO TOME COVERENE.

- es de origen de raza negra ya que pudiera tener un mayor riesgo de angioedema y este medicamento pudiera ser menos eficaz para reducir su presión arterial que en pacientes de otras razas.
  - si toma alguno de los medicamentos siguientes, el riesgo de angioedema aumenta:
  - racecadotril (utilizado para el tratamiento de la diarrea),

Nayla Sabbatella
MN 14763
Director Técnico
Servier Argentina S.A.

- sirolimus, everolimus, temsirolimus y otros medicamentos pertenecientes a la clase llamada inhibidores de mTOR (utilizados para prevenir el rechazo del trasplante de órganos).
- sacubitril (disponible en asociación a dosis fija con valsartán), utilizado para tratar la insuficiencia cardiaca crónica.

Angioedema
Se ha notificado angioedema (una reacción alérgica grave con inflamación de la cara, labios, lengua o garganta con dificultades para tragar o respirar) en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluso Coverene. Puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Si desarrolla este tipo de síntoma, debe dejar de tomar Coverene y consultar un médico inmediatamente. Ver también POSIBLES EFECTOS ADVERSOS.
Debe informar a su médico si piensa que está (o podría quedarse) embarazada. COVERENE no está recomendado al principio del embarazo, y no lo debe tomar si está embarazada de más de 3 meses, ya que puede causar un daño grave a su bebé si se usa en ese periodo.

Niños y adolescentes
No se recomienda el uso de perindopril en niños y adolescentes hasta los 18 años.

Uso de otros medicamentos y COVERENE
Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente o piensa utilizar otros medicamentos.

El tratamiento con COVERENE puede verse afectado por otros medicamentos. Su médico pudiera tener que cambiar la dosis y/o tomar otras precauciones. Estos incluyen:
- otros medicamentos para la tensión arterial alta, incluyendo aliskireno, diuréticos (medicamentos que aumentan la cantidad de orina producida por los riñones),
- medicamentos ahorradores de potasio (p. ej., triamtereno, amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio, otros medicamentos que pueden aumentar el nivel de potasio en el organismo (como la heparina y el cotrimoxazol también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol),
- medicamentos ahorradores de potasio utilizados para tratar la insuficiencia cardíaca: eplerenona y espironolactona en dosis de 12,5 mg a 50 mg al día,
- litio para manía o depresión,
- medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (ej. ibuprofeno) para el tratamiento del dolor o dosis altas de ácido acetilsalicílico,
- medicamentos para tratar la diabetes (como la insulina o metformina),
- baclofeno (se usa para tratar la rigidez muscular en enfermedades como la esclerosis múltiple),
- medicamentos para tratar trastornos mentales tales como depresión, ansiedad, esquizofrenia, etc (ej. antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos),
- inmunosupresores (medicamentos que reducen el mecanismo de defensa del organismo) utilizados para tratar trastornos autoinmunes o después de un trasplante (ej. ciclosporina, tacrolimus),
- trimetoprima (para el tratamiento de las infecciones),
- estramustina (se usa en el tratamiento del cáncer),
- medicamentos que en la mayoría de los casos se utilizan 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 la sección "Advertencias y precauciones",
- sacubitril/valsartán (utilizado para tratar la insuficiencia cardiaca crónica). Ver secciones "No tome Coversyl" y "Advertencias y precauciones",".
- alopurinol (para el tratamiento de la gota),
- procainamida (para el tratamiento de latidos del corazón irregulares),

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

- vasodilatadores incluyendo nitratos (medicamentos que producen el ensanchamiento de los vasos sanguíneos),
- medicamentos utilizados para el tratamiento de la tensión arterial baja, shock o asma (ej. efedrina, noradrenalina o adrenalina),
- sales de oro, sobre todo si se administran por vía intravenosa (para tratar los síntomas de la artritis reumatoide).

COVERENE con los alimentos y bebidas
Es preferible tomar COVERENE 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 piensa que está (o podría quedarse) embarazada. Normalmente, su médico le aconsejará que deje de tomar COVERENE antes de quedarse embarazada o tan pronto como sepa que está embarazada y le recomendará que tome otro medicamento en lugar de COVERENE. COVERENE no está recomendado al principio del embarazo, y no debe tomarlo cuando esté embarazada de más de tres meses, ya que puede causar un daño grave a su bebé si se toma después del tercer mes del embarazo

ADVERTENCIA: TOXICIDAD FETAL
En caso de diagnóstico de embarazo, discontinuar Coverene inmediatamente.
Los fármacos que actúan directamente en el sistema renina angiotensina pueden causar daño y muerte al feto en desarrollo

Lactancia
Informe a su médico si va a empezar o si está en periodo de lactancia. COVERENE no está recomendado en madres que están en periodo de lactancia, y su médico puede elegir otro tratamiento para usted si desea continuar con la lactancia, especialmente si su bebé es recién nacido, o nació prematuramente.

Conducción y uso de máquinas
COVERENE no modifica el estado de alerta, pero debido a la bajada de la 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.

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

3. Cómo tomar COVERENE

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas.
Trague el comprimido con la ayuda de un vaso de agua, preferiblemente a la misma hora cada día, por la mañana, antes del desayuno. Su médico decidirá la dosis correcta para usted.

Las dosis recomendadas son las siguientes:
Hipertensión arterial: La dosis inicial y de mantenimiento generalmente es de 5 mg al día. Si es necesario, después de un mes de tratamiento, su médico podrá aumentar la dosis a

10 mg al día. La dosis máxima recomendada para la hipertensión arterial es de 10 mg al día.
Si usted tiene 65 años o más, la dosis inicial generalmente es de 2,5 mg al día. Si es necesario, después de un mes de tratamiento, su médico podrá aumentar la dosis a 5 mg al día, y si fuese necesario hasta 10 mg al día.

Enfermedad coronaria estable: La dosis inicial generalmente es de 5 mg al día. Si es necesario, después de dos semanas de tratamiento, su médico podrá aumentar la dosis a 10 mg al día, que es la dosis máxima recomendada para esta indicación.
Si usted tiene 65 años o más, la dosis inicial generalmente es de 2,5 mg al día. Si es necesario, después de una semana de tratamiento, su médico podrá aumentar la dosis a 5 mg al día, y si fuese necesario, una semana más tarde, se podrá aumentar hasta 10 mg al día.

Uso en niños y adolescentes
No se recomienda el uso en niños y adolescentes.

Si toma más COVERENE del que debiera
Si usted ha tomado más comprimidos de COVERENE de los que debe, contacte inmediatamente con su médico o llame al centro de asistencia toxicológica: Hospital Posadas, tel. 0800-333-0160 / (011) 4658-7777; Hospital Gutiérrez, tel. 0800-444-8694 / (011) 4962-6666/2247; Hospital P. Elizalde, tel. (011) 4300-2115 / (011) 4362-6063.

El síntoma más frecuente en caso de sobredosis es la disminución de la tensión arterial con posibles síntomas de mareos o desmayo. Si esto ocurre, puede ayudar acostarse con las piernas levantadas.

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

Si interrumpe el tratamiento con COVERENE
Como el tratamiento con COVERENE normalmente será 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, este medicamento puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si experimenta alguno de los efectos secundarios siguientes, que pudieran ser graves, interrumpa el tratamiento con este medicamento y acuda de inmediato al médico:

- inflamación de la cara, labios, boca, lengua o garganta, dificultad respiratoria, angiodema) (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Poco frecuentes pueden ocurrir en hasta 1 de cada 100 personas),
- mareos intensos o desmayo, debido a una presión arterial baja (Frecuentes, pueden ocurrir en hasta 1 de cada 10 personas),

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

- latidos del corazón anormalmente rápidos o irregulares, dolor en el pecho (angina) o ataque al corazón (Muy raras – pueden ocurrir en hasta 1 de cada 10.000 personas).
- debilidad en los brazos o piernas, o problemas del habla que pudieran ser una señal de un posible accidente cerebrovascular (Muy raras - pueden ocurrir en hasta 1 de cada 10.000 personas),
- respiración con pitos súbita, dolor en el pecho, falta de aire, o dificultad respiratoria (broncoespasmo) (Poco frecuentes - pueden ocurrir en hasta 1 de cada 100 personas),
- inflamación del páncreas que puede causar dolor intenso en el abdomen y espalda acompañada de una sensación de molestia (Muy raras - pueden ocurrir en hasta 1 de cada 10.000 personas),
- color amarillento de la piel o del blanco de los ojos (ictericia) que pudieran ser una señal de hepatitis (Muy raras - pueden ocurrir en hasta 1 de cada 10.000 personas),
- erupción cutánea que a menudo aparece como parches rojos con picor en la cara, brazos o piernas (eritema multiforme) (Muy raras - pueden ocurrir en hasta 1 de cada 10.000 personas).

Si observa cualquiera de los efectos secundarios mencionados más abajo informe a su médico:

- Frecuentes (puede ocurrir hasta en 1 de cada 10 personas):

dolor de cabeza, mareos, vértigo, sensaciones de hormigueos, trastornos visuales, acúfenos (sensación de ruidos en los oídos), , tos, dificultad respiratoria (disnea), trastornos digestivos (náuseas, vómitos, dolor abdominal, alteración del gusto, dispepsia o dificultad para la digestión, diarrea, estreñimiento), reacciones alérgicas (como erupciones cutáneas, picor), calambres musculares, sensación de fatiga,

- Poco frecuentes (puede ocurrir en 1 de cada 100 personas):

cambios de humor, trastornos del sueño, sequedad de boca, picor intenso o erupciones cutáneas graves, aparición de grupos de ampollas sobre la piel, problemas renales, impotencia, sudoración, exceso de eosinófilos (un tipo de glóbulos blancos), somnolencia, desmayo, palpitaciones, taquicardia, vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos), reacción de fotosensibilidad (aumento de la sensibilidad de la piel al sol), artralgias (dolores en las articulaciones), mialgias (dolores musculares), dolor en el pecho, malestar general, edema periférico, fiebre, caídas, alteraciones de los parámetros de laboratorio: niveles altos de potasio en sangre, que revierten al suspender la medicación, niveles bajos de sodio, hipoglucemia (nivel muy bajo de azúcar en la sangre) en el caso de los enfermos diabéticos, urea en sangre elevada y creatinina en sangre elevada.

- Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas):

variaciones en los parámetros de laboratorio: niveles elevados de las enzimas hepáticas, nivel elevado de bilirrubina en el suero.

- Muy raras (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

confusión, neumonía eosinófila (un tipo raro de neumonía), rinitis (congestión o moqueo nasal), insuficiencia renal aguda, cambios en los valores sanguíneos, como disminución de los glóbulos blancos y rojos, disminución de la hemoglobina, disminución del número de plaquetas en la sangre.

Orinas concentradas (de color oscuro), náuseas o vómitos, calambres musculares, confusión y convulsiones que pueden ser explicadas por una secreción inapropiada de la

hormona antidiurética (SIADH). Si desarrolla estos síntomas, por favor contacte su médico lo antes posible.

Notificación de efectos secundarios

Informe a su médico si observa cualquier efecto adverso, incluso si el efecto adverso no aparece mencionado en este prospecto. Al señalar los efectos adversos, contribuirá a proporcionar más información sobre la seguridad del medicamento.

5. Conservación de COVERENE

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. Mantenga el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.
Condiciones de almacenamiento: inferiores a 30°C.

6. Información adicional

Aspecto del producto y contenido del envase

COVERENE 10 mg son comprimidos recubiertos con película, de color verde, redondos, biconvexos, grabados con ♡ en una cara y en la otra cara.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 42399
Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie - Francia
Representante e importador: SERVIER ARGENTINA S.A.
Av. Castañares 3222 (CP1406IHS) Capital Federal
Tel: 0800-777-SERVIER (7378437)
www.servier.com.ar
Directora Técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica

Versión: Fecha de aprobación ANMAT

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

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-01640252-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 8 de Enero de 2020

Referencia: 999-18-1 INFORMACIÓN PACIENTE prod COVERENE 10 mg

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.08 15:30:36 -03:00

MARÍA SERRATE
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.08 15:30:36 -03:00