



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 1078

BUENOS AIRES, 23 FEB 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-023250-11-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SERVIER ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada COVERAM / PERINDOPRIL - AMLODIPINA, Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS, aprobada por Certificado N° 55.963.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 170 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

N 7



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los
Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la
Especialidad Medicinal denominada COVERAM / PERINDOPRIL -
AMLODIPINA, Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS, aprobada por
Certificado N° 55.963 y Disposición N° 7999/10, propiedad de la firma
SERVIER ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 43 a 110.

U,
ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante
ANMAT N° 7999/10 los prospectos autorizados por las fojas 43 a 66, de
las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la
presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de
modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente
disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.963 en los
términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al
interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente

n 5



DISPOSICIÓN N° 1078

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-023250-11-0

DISPOSICION N° **1078**

js

D. OTTO KORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

n



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº...**1.078**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 55.963 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SERVIER ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: COVERAM / PERINDOPRIL - AMLODIPINA,
Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 7999/10.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-016763-09-2.-

81

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición Nº 4094/11.-	Prospectos de fs. 43 a 110, corresponde desglosar de fs. 43 a 66.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

a la firma SERVIER ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de
Autorización Nº 55.963 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días
.....23.FEB.2012., del mes de

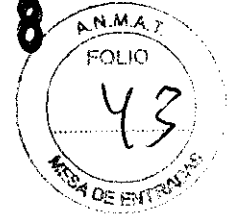
Expediente Nº 1-0047-0000-023250-11-0

DISPOSICIÓN Nº **1078**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

1078



Proyecto de prospecto

**COVERAM®
PERINDOPRIL-AMLODIPINA
Comprimidos
Venta Bajo Receta
Industria Irlandesa**

Composición

Cada comprimido contiene

Coveram 5 / 5 Perindopril-Amlodipina

3,395 mg de Perindopril equivalente a 5 mg de Perindopril arginina
6,935 mg de besilato de amlodipina equivalente a 5 mg de amlodipina.

Coveram 5 / 10 Perindopril- Amlodipina

3,395 mg de Perindopril equivalente a 5 mg de Perindopril arginina
13,870 mg de besilato de amlodipina equivalente a 10mg de amlodipina.

Coveram 10 / 5 Perindopril- Amlodipina

6,790 mg de Perindopril equivalente a 10 mg de Perindopril arginina
6,935 mg de besilato de amlodipina equivalente a 5 mg de amlodipina.

Coveram 10 / 10 Perindopril- Amlodipina

6,790 mg de Perindopril equivalente a 10 mg de Perindopril arginina
13,870 mg de besilato de amlodipina equivalente a 10 mg de amlodipina.

Excipientes: Celulosa microcristalina, Lactosa monohidrato, Estearato de magnesio, Silice coloidal anhidra.

Acción terapéutica:

Grupo farmacoterapéutico:

Inhibidores de la ECA (IECAs) y bloqueantes del canal de calcio.

Código ATC: C09BB04.

Indicaciones:

Indicado como terapia de sustitución para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial y/o de la enfermedad coronaria estable, en pacientes ya controlados con Perindopril y Amlodipina administrados de forma concomitante a la misma dosis.

Propiedades farmacológicas

Perindopril:

Es un inhibidor de la enzima que transforma la angiotensina I en angiotensina II (Enzima Convertidora de Angiotensina ECA). La enzima convertidora, o, cinasa es una exopeptidasa que transforma la angiotensina I

Dr. Stéphane Bentolila
Director General

DRA. A. M. BARRONECCHI
M.P. 7637
DIRECTORA TÉCNICA
SERVICIO ARGENTINO

en la sustancia vasoconstrictora angiotensina II y causa también la degradación de la bradicinina (vasodilatadora) en heptapéptido inactivo. La inhibición de la ECA da como resultado una reducción de angiotensina II en el plasma, lo cual lleva a un aumento en la actividad de la renina en plasma (por inhibición de la respuesta negativa de la liberación de la renina) y a una reducción en la secreción de aldosterona. Como la ECA inactiva la bradicinina, su inhibición también da calicreína – cinina locales (y por lo tanto también causa la activación del sistema de prostaglandinas). Es posible que este mecanismo contribuya a la acción de los IECAs para reducir la presión arterial y es parcialmente responsable de algunos de sus efectos secundarios (por ej. tos). Perindopril actúa a través de su metabolito activo, el Perindoprilato. Los otros metabolitos no muestran ninguna inhibición de la actividad de la ECA *in vitro*.

Hipertensión: Perindopril es activo en todos los grados de hipertensión: leve, moderada, grave; se observa una disminución en las presiones arteriales sistólicas y diastólicas tanto en posición decúbito supino como de pie. Reduce la resistencia vascular periférica, lo que lleva a una reducción en la presión arterial, aumentando el flujo de la sangre periférica, sin ningún efecto sobre la frecuencia cardiaca.


Como regla general aumenta el flujo sanguíneo renal, mientras que la velocidad de filtración glomerular (VFG) por lo general no se modifica. La actividad antihipertensiva alcanza su nivel máximo entre las 4 y las 6 horas luego de una dosis única y se mantiene durante al menos 24 horas: los efectos mínimos son alrededor de un 87-100 % de los efectos pico.

La disminución en la presión arterial ocurre rápidamente. En pacientes que responden, la normalización se alcanza en el transcurso de un mes y persiste sin que ocurra taquifilaxia.

La discontinuación del tratamiento no provoca un efecto rebote.

Perindopril reduce la hipertrofia del ventrículo izquierdo. En los hombres, se ha confirmado que tiene propiedades vasodilatadoras. Mejora la elasticidad de las grandes arterias y disminuye la relación media / lumen de las pequeñas arterias.

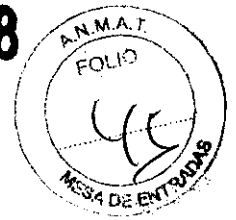
Pacientes con enfermedad coronaria estable: El estudio EUROPA fue un estudio multicéntrico, internacional, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, el cual tuvo una duración de 4 años. Doce mil doscientos dieciocho (12218) pacientes mayores de 18 años fueron randomizados para recibir 8 mg de Perindopril tert-butilamina (equivalente a 10 mg de Perindopril arginina) (n=6110) o placebo (n=6108). La población en estudio tenía evidencia de enfermedad arterial coronaria sin evidencia de signos clínicos de insuficiencia cardíaca. En general, el 90% de los pacientes tuvieron un infarto de miocardio previo y/o una revascularización coronaria previa. La mayoría de los pacientes recibieron la medicación del estudio además de la



Dr. Stéphane Bentolila
Director General



DRA. A. M. BARRAVECCHIA
M.P. 7637
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.



terapia convencional incluyendo antiagregantes plaquetarios, agentes hipolipemiantes y beta bloqueantes. El objetivo primario de eficacia fue el compuesto de mortalidad cardiovascular, el infarto de miocardio no fatal y/o el paro cardíaco con reanimación. El tratamiento con 8 mg de Perindopril tert-butilamina (equivalente a 10 mg de Perindopril arginina) una vez al día dio como resultado una reducción absoluta significativa en el punto final (endpoint) primario del 1,9% (reducción de riesgo relativa del 20%, 95% IC [9,4; 28,6] – $p < 0,001$).

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

Amlodipina:

Es un inhibidor del flujo de iones de calcio perteneciente al grupo de las dihidropiridinas (bloqueante del canal lento o antagonista iónico del calcio) e inhibe el influjo trans-membrana de los iones de calcio dentro del músculo vascular liso y cardíaco.

El mecanismo de la acción antihipertensiva de la amlodipina se debe a un efecto relajante directo sobre el músculo vascular liso. No se estableció por completo cuál es el mecanismo preciso por medio del cual la amlodipina alivia la angina pero la amlodipina reduce la carga isquémica total por medio de las siguientes dos acciones:

- Dilata las arterias periféricas y por lo tanto reduce la resistencia periférica total (carga posterior) contra la cual funciona el corazón. Como la frecuencia cardíaca permanece estable, esta descarga del corazón reduce el consumo de energía del miocardio y la necesidad de oxígeno.
- El mecanismo de acción de la amlodipina probablemente también incluye la dilatación de las principales arterias coronarias y las arteriolas coronarias, tanto en las regiones normales como isquémicas. Esta dilatación aumenta el suministro de oxígeno al miocardio en pacientes con espasmo de arteria coronaria (Angina variante o de Prinzmetal).

En pacientes con hipertensión, la dosis una vez al día brinda reducciones clínicamente significativas de la presión arterial tanto en posición decúbito supino y de pie durante 24 horas. Debido al lento inicio de la acción, la hipotensión aguda no es una característica de la administración de la amlodipina.

En pacientes con angina, la administración una vez al día de la amlodipina aumenta el tiempo total de ejercicio, el tiempo hasta el inicio de la angina y el tiempo hasta la depresión del segmento ST de 1mm y disminuye tanto la frecuencia en los ataques de angina como el consumo de comprimidos de trinitrato de glicerilo.

Dr. Stéphane Bentolila
Director General

DR. A. M. BARRAVECCHIA
M.P. 7837
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIDOR ARGENTINA S.A.



La amlodipina no estuvo asociada con efectos metabólicos adversos o cambios en los lípidos en plasma y su uso es adecuado en pacientes con asma, diabetes y gota.

Se realizó un estudio randomizado, doble ciego, sobre morbilidad-mortalidad llamado ALLHAT (Estudio sobre Tratamiento Antihipertensivo y de Disminución de Lípidos para Prevenir Ataque al Corazón) para comparar las terapias con drogas más nuevas: amlodipina 2,5-10 mg/d (bloqueante del canal de calcio) o lisinopril 10-40 mg/d (IECA) como tratamientos de primera línea con las terapias que utilizan diuréticos tiazídicos, clortalidona 12,5-25 mg/d en hipertensión leve a moderada.

Se randomizó un total de 33.357 pacientes hipertensos de 55 años de edad o mayores y se les hizo un seguimiento durante una media de 4,9 años. Los pacientes tenían al menos un factor de riesgo de EAC adicional, incluyendo: Ictus o infarto de miocardio > de 6 meses antes del enrolamiento o documentación de otra ECV arteriosclerótica (en general 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dL (11,6%), hipertrofia del ventrículo izquierdo diagnosticada por medio de electrocardiograma o ecocardiografía (20,9%), fumador activo (21,9%).

El criterio principal de valoración fue un compuesto de EAC fatal o infarto de miocardio no fatal. No hubo una diferencia significativa en el criterio principal de valoración entre la terapia en base a amlodipina y la terapia en base a clortalidona: RR 0,98 (95% IC (0,90-1,07) p=0,65). Entre las variables secundarias, la incidencia de insuficiencia cardíaca (componente de un criterio de valoración cardiovascular combinado) fue significativamente mayor en el grupo con amlodipina en comparación con el grupo que recibía terapia con clortalidona (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, (95% IC [1,25-1,52] p<0,001)). Sin embargo, no hubo una diferencia significativa en la mortalidad por cualquier causa entre la terapia en base a amlodipina y la terapia en base a clortalidona, RR 0,96 (95% IC [0,89-1,02] p=0,20).

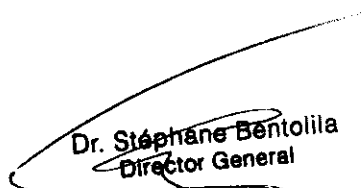
Propiedades farmacocinéticas

La velocidad y el grado de absorción de Perindopril y Amlodipina de Coveram no presentan diferencias significativas, respectivamente, de la velocidad y el grado de absorción de Perindopril y Amlodipina de las formulaciones de comprimidos individuales.

Perindopril:

Luego de la administración oral, la absorción de Perindopril es rápida y la concentración pico se alcanza en el transcurso de 1 hora. La vida media de Perindopril en plasma equivale a 1 hora.

Perindopril es una pro-droga. El 27% de la dosis de Perindopril administrada llega al torrente sanguíneo como el metabolito activo Perindoprilato. Además del Perindoprilato activo, Perindopril produce cinco metabolitos, todos inactivos.


Dr. Stéphane Bentolila
Director General



El pico de concentración plasmática máxima del Perindopril se alcanza en el transcurso de 3 a 4 horas.

Como la ingesta de alimentos disminuye la conversión a Perindoprilato, y por lo tanto la Biodisponibilidad, Perindopril arginina deberá administrarse oralmente en una única dosis diaria por la mañana antes de ingerir alimentos.

Se ha demostrado que existe una relación lineal entre la dosis de Perindopril y su exposición en el plasma.

El volumen de distribución es de aproximadamente 0,2 l/kg para Perindoprilato libre. La fijación proteica de Perindoprilato a proteínas plasmáticas es del 20%, principalmente a la enzima convertidora de la angiotensina, pero depende de la concentración. El Perindoprilato se elimina a través de la orina y la vida media efectiva de la fracción libre es de aproximadamente 17 horas, lo que da como resultado un estado constante en el transcurso de 4 días.

La eliminación de Perindoprilato disminuye en las personas de edad avanzada, y también en pacientes con insuficiencia cardíaca o renal. Por lo tanto, el seguimiento médico usual deberá incluir el monitoreo frecuente de la creatinina y del potasio.

El clearance de Perindoprilato por diálisis equivale a 70 ml/min.

La cinética de Perindopril se modifica en pacientes que sufren cirrosis: el clearance hepático de la molécula madre se reduce a la mitad. Sin embargo, la cantidad de Perindoprilato formado no disminuye y por lo tanto no es necesario ajustar la dosis.

Amlodipina:


Luego de la administración oral de dosis terapéuticas, hay una buena absorción de la amlodipina logrando niveles pico en sangre entre 6-12 horas luego de la dosis. Se calculó que la Biodisponibilidad absoluta es de entre un 64 y 80%. El volumen de distribución es de alrededor de 21 l/kg. Su Biodisponibilidad no se ve influenciada por los alimentos. Estudios *in vitro* han demostrado que aproximadamente el 97,5% de la amlodipina circulante se fija a las proteínas plasmáticas.

La vida media de eliminación en plasma es de alrededor de 35-50 horas y esto concuerda con la dosis de una vez al día. La amlodipina es ampliamente metabolizada por el hígado a los metabolitos inactivos. Alrededor del 60% de la dosis administrada se elimina por la orina, el 10% como amlodipina no modificada.

Utilización en personas de edad avanzada: el tiempo hasta las concentraciones pico en plasma de amlodipina es similar en los sujetos de edad avanzada y más jóvenes. El clearance de la amlodipina tiende a disminuir, lo cual provoca aumentos en la AUC y en la vida media de la eliminación en pacientes de edad avanzada. La posología recomendada



Dr. Stéphane Bentolila
Director General



ORA. A. M. BARRAVECCHIA
M.P. 7637
DIRECTOR TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.



para las personas de edad avanzada es la misma, si bien se pueden aumentar las dosis con precaución.

Los cambios en las concentraciones de amlodipina en plasma no se correlacionan con el grado de deterioro renal.

Uso en pacientes con función hepática deteriorada: al igual que con todos los antagonistas de calcio, la vida media de la amlodipina se prolonga en pacientes con función hepática deteriorada.

Posología y forma de administración

Vía oral.

Un comprimido diario, preferiblemente antes del desayuno.

La combinación de dosis fija no es adecuada para el tratamiento inicial.

Si se requiere un cambio de la posología, puede modificarse la dosis de COVERAM o se puede considerar un ajuste de dosis individual con una combinación libre.

Pacientes con deterioro renal y de edad avanzada

La eliminación de Perindopril disminuye en las personas de edad avanzada y en los pacientes con insuficiencia renal. Por lo que el seguimiento médico incluirá el monitoreo frecuente de la creatinina y del potasio.

COVERAM puede administrarse en pacientes con $\text{Clcr} \geq 60\text{ml/min}$, y no es adecuado para pacientes con $\text{Clcr} < 60\text{ml/min}$. En estos pacientes, se recomienda un ajuste de la dosis individual con los monocomponentes.

Las variaciones de las concentraciones plasmáticas de amlodipina, no se correlacionan con el grado de deterioro renal.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se ha establecido una posología para pacientes con insuficiencia hepática. Por lo que deberá administrarse con precaución.

Contraindicaciones

Relacionadas con Perindopril:

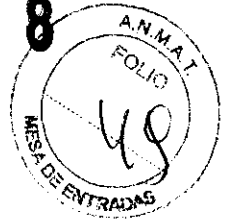
- Hipersensibilidad a Perindopril o a cualquier otro IECA,
- Antecedente de angioedema asociado con un tratamiento previo con un IECA,
- Angioedema hereditario o idiopático,
- Segundo y tercer trimestre de embarazo.

Relacionadas con la amlodipina:

- Hipotensión grave,
- Hipersensibilidad a la amlodipina o a cualquier otra dihidropiridina,
- Shock, incluyendo shock cardiogénico,
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (ej. estenosis aórtica de grado alto),
- Angina de pecho inestable (excluyendo angina de Prinzmetal),


Dr. Stéphane Bentolilla
Director General


DRA. A. M. BARRAVECCHIA
M.P. 7637
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIBO ARGENTINA S.A.



- Insuficiencia cardíaca luego de un infarto agudo de miocardio (durante los primeros 28 días).

Relacionadas con Perindopril- amlodipina:

Todas las contraindicaciones relacionadas a cada componente, se aplican a la asociación.

Hipersensibilidad a los excipientes

Niños y adolescentes

No debe utilizarse en niños y adolescentes porque no se ha establecido la eficacia y seguridad de Perindopril y amlodipina, solos o en combinación en este grupo etario.

Embarazo

Teniendo en cuenta los correspondientes efectos de ambas sustancias presentes en la asociación, en caso de embarazo y lactancia, la utilización de COVERAM se desaconseja en el primer trimestre del embarazo y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Asociado con perindopril

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

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

Se sabe que la exposición prolongada a IECAs durante el segundo y tercer trimestre del embarazo inducen fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hipercalemia). Se recomienda una ecografía fetal para explorar la función renal y el cráneo si se ha producido una exposición a IECAs desde el segundo trimestre de embarazo. Se debe ejercer una observación estrecha en relación a hipotensión en lactantes cuyas madres hayan tomado IECAs.

Asociado con amlodipina

Los datos de un número limitado de embarazos expuestos no indican que la amlodipina y demás antagonistas del calcio presentan efectos nocivos sobre


Dr. Stéphane Bentolila
Director General


DRA. A. M. BARRAVECCHIA
M.P. 7637
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

la salud del feto. Sin embargo, puede haber un riesgo de prolongación del parto.

Los estudios en animales no han mostrado un efecto teratogéno.

Lactancia

Coveram está desaconsejado durante la lactancia, por lo que se debe contemplar una solución; esto es interrumpir la lactancia teniendo en cuenta la importancia de este tratamiento para la madre.

Asociado con perindopril

Ante la ausencia de información disponible sobre la utilización de perindopril en el transcurso de la lactancia, se desaconseja el mismo. Es preferible utilizar otros tratamientos que posean un perfil de seguridad establecido durante la lactancia, especialmente en el caso de recién nacidos o prematuros.

Asociado con amlodipina

No se ha demostrado la excreción de amlodipina en la leche materna. Los inhibidores del calcio similares de tipo dihidropiridina se excretan en la leche materna.

Como medida de precaución, se desaconseja la lactancia en el transcurso del tratamiento con amlodipina.

Fertilidad

Se han notificado modificaciones bioquímicas reversibles a nivel de la cabeza del espermatozoide que pueden afectar a la reproducción en ciertos pacientes tratados con inhibidores del calcio.

Advertencias

Todas las advertencias relacionadas con cada monocomponente, deben aplicarse a la asociación.

Relacionadas con Perindopril

Hipersensibilidad /Angioedema:

Rara vez se ha reportado angioedema en la cara, extremidades, labios, membranas mucosas, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con IECA incluyendo Perindopril. Esto puede producirse durante el tratamiento. En esos casos, se debe suspender inmediatamente el tratamiento e iniciar un monitoreo hasta asegurar una completa desaparición de los síntomas. En los casos en los que la inflamación afecte sólo cara y labios, el cuadro clínico puede resolverse sin tratamiento, aunque el uso de antihistamínicos es útil para aliviar los síntomas.

El angioedema asociado con edema de laringe puede ser fatal. Cuando se ve afectada la lengua, la glotis o la laringe, que puede obstruir las vías respiratorias, debe administrarse inmediatamente tratamiento de urgencia, administración de adrenalina y/o el mantenimiento de la permeabilidad de la


Dr. Stéphane Bentolila
Director General


DRA. A. M. BARRAVECCHIA
M.P. 7637
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

vía respiratoria. El paciente debe estar bajo estricto control hasta la desaparición de los síntomas.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionados con la toma de un IECA pueden tener mayor riesgo de sufrir angioedema mientras están recibiendo un IECA.

En raras ocasiones se ha reportado angioedema intestinal en pacientes tratados con IECAs. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos): en algunos casos no hubo angioedema facial previo y los niveles de esterasa C-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó mediante procedimientos que incluyeron tomografía computada del abdomen, ultrasonido o cirugía, y los síntomas revirtieron al interrumpir el tratamiento con el IECA. El angioedema intestinal debe incluirse en el diagnóstico diferencial de pacientes que reciben IECAs y que presentan dolor abdominal.

Reacciones anafilácticas durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL):

Rara vez se han notificado estas reacciones con amenaza de vida en pacientes tratados con IECAs durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano. Estas reacciones se evitaron al suspender temporalmente el tratamiento con IECAs antes de cada aféresis.

Reacciones anafilactoides durante la desensibilización

Los pacientes que recibieron IECAs durante el tratamiento de desensibilización (por ej. Veneno de himenópteros) experimentaron reacciones anafilactoides. En los mismos pacientes, estas reacciones se evitaron mediante la suspensión temporal de los IECAs, pero reaparecieron tras una re-exposición inadvertida.

Neutropenia / Agranulocitosis / Trombocitopenia / Anemia:

Se han reportado casos de neutropenia /agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes tratados con IECAs.

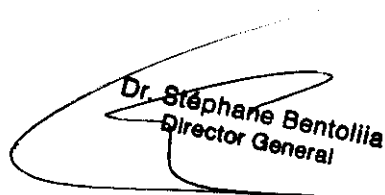
En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones raramente se presenta neutropenia.

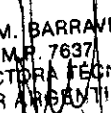
Perindopril debe usarse con extrema precaución en pacientes con colagenosis vascular, terapia inmunosupresora, tratamiento con allopurinol o procainamida, o en combinación de estos factores de riesgo especialmente si hay una alteración renal previa.

Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones serias, de los cuales muy pocos no respondieron a la terapia intensiva con antibióticos.

Si se usa Perindopril en este tipo de pacientes, se recomienda un monitoreo periódico del recuentos de glóbulos blancos y se les pedirá a los pacientes que comuniquen cualquier signo de infección (p. ej., dolor de garganta, fiebre).

Embarazo


Dr. Stéphane Bentolila
Director General


DRA. A. M. BARRAVECCHIA
M.P. 7637
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.



Un tratamiento con IECAs no debe iniciarse durante el embarazo. Debe proponerse un tratamiento antihipertensor alternativo con un perfil de seguridad de empleo establecido durante el embarazo, a menos que el tratamiento con IECAs resulte inevitable, en las pacientes que manifiesten un deseo de embarazo. Si se confirma un embarazo, el tratamiento con IECAs debe suspenderse inmediatamente, y en caso necesario, deberá iniciarse un tratamiento alternativo.

Precauciones de uso

Hipotensión:

Los IECA pueden provocar una disminución de la presión arterial. Raramente se observa hipotensión sintomática en pacientes hipertensos sin complicaciones. Existen más probabilidades de que ocurra en pacientes con hipovolemia, ej. por medio de terapia con diuréticos, restricción de sal en la dieta, diálisis, diarrea o vómitos, o que sufren hipertensión severa dependiente de la renina.

En pacientes con alto riesgo de hipotensión sintomática, se deberá monitorear de cerca la presión arterial, la función renal y el potasio sérico durante el tratamiento con COVERAM.

Iguals consideraciones deberán tomarse en el caso de pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular en las que una disminución excesiva de la presión arterial puede provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

En caso de hipotensión, se deberá colocar al paciente en posición supina y, de ser necesario, deberá recibir una infusión intravenosa de solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%). Una hipotensión transitoria no es una contraindicación para continuar con el tratamiento, por lo general puede continuarse sin dificultad una vez que haya aumentado la presión arterial tras reestablecerse la volemia.

Estenosis de la válvula mitral o aórtica / cardiomiopatía hipertrófica:

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

Insuficiencia renal:

En casos de insuficiencia renal (clearance de creatinina < 60 ml/min) se recomienda ajustar la dosis inicial de perindopril según el clearance de creatinina del paciente y en función de su respuesta al tratamiento.

La vigilancia periódica del potasio y de la creatinina forman parte de la práctica médica habitual en pacientes con insuficiencia renal.

En algunos pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria renal de un riñón único, que fueron tratados con IECAs, se han observado incrementos de la urea en sangre y de la creatinina sérica, generalmente reversibles al discontinuar la terapia. Esto puede ocurrir

Dr. Stéphane Bertolilla
Director General

DRA. A. M. BARRAVECCHIA
N.P. 7637
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.



especialmente en pacientes con insuficiencia renal. En presencia de hipertensión renovascular, existe un mayor riesgo de hipotensión severa y de insuficiencia renal. Algunos pacientes hipertensos sin enfermedad renal vascular aparente preexistente han desarrollado aumentos de la urea en sangre y de la creatinina sérica, por lo general menores y transitorios, en especial cuando se administró Perindopril en forma concomitante con un diurético. Esto puede ocurrir con mayor probabilidad en pacientes con insuficiencia renal preexistente.

Insuficiencia hepática:

En raras ocasiones los IECAs estuvieron relacionados con un síndrome que comienza con ictericia colestásica y evoluciona a necrosis hepática fulminante y (en ocasiones) muerte. No hay una buena comprensión de cuál es el mecanismo de este síndrome. Los pacientes que reciben IECAs y que desarrollan ictericia o marcados aumentos de las enzimas hepáticas deben discontinuar inmediatamente el tratamiento y recibir seguimiento médico adecuado.

Raza:

Los IECAs causan un mayor porcentaje de angioedema en pacientes de raza negra en comparación con los que no pertenecen a esa raza.

Al igual que con otros IECAs, Perindopril puede ser menos efectivo para reducir la presión arterial en personas de raza negra, posiblemente por la mayor prevalencia de niveles bajos de renina en este tipo de población.

Tos:

Se ha reportado tos con el uso de IECAs. Generalmente, de forma característica la tos es seca, persistente y se resuelve al suspender el tratamiento. La tos inducida por un IECA debe incluirse en el diagnóstico diferencial de la tos.

Cirugía / Anestesia:

En pacientes sometidos a cirugía mayor o bajo anestesia con agentes que provocan hipotensión, COVERAM puede bloquear la formación de la angiotensina II secundaria a la liberación compensatoria de la renina. Un día antes de la cirugía se deberá discontinuar el tratamiento. Si ocurre hipotensión y se considera que es consecuencia de este mecanismo de acción, se puede corregir por medio de la expansión de la volemia.

Hipercalemia:

Se han observado aumentos en el potasio sérico en algunos pacientes tratados con IECA, incluyendo Perindopril. Los factores de riesgo para el desarrollo de hipercalemia incluyen la insuficiencia renal, el empeoramiento de la función renal, la edad (> 70 años), la diabetes mellitus, los eventos intercurrentes, en particular la deshidratación, la descompensación cardíaca aguda, la acidosis metabólica y el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (por ej. espironolactona, eplerenona, triamtireno o amilorida), de suplementos de potasio o sustitutos de la sal con contenido de

Dr. Stéphane Bentolila
Director General

DRA. A. M. BARRAVECCHIA
M.P. 7837
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

potasio; o aquellos pacientes que están tomando otras drogas asociadas con incrementos del potasio sérico (por ej. heparina). El uso de suplementos del potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sustituto de la sal con contenido de potasio particularmente en pacientes que presentan insuficiencia renal puede provocar un aumento significativo del potasio sérico. La hipercalemia puede provocar arritmias serias, en algunos casos fatales. Si se considera apropiado usar Perindopril concomitantemente con cualquiera de los agentes mencionados más arriba, se los deberá utilizar con precaución y se deberá realizar un monitoreo frecuente del potasio sérico.

Pacientes diabéticos:

En pacientes diabéticos tratados con agentes antidiabéticos orales o insulina, se deberá monitorear de cerca la glucemia durante el primer mes de tratamiento con IECA.

Relacionadas con la amlodipina:

Pacientes con función hepática deteriorada:

Al igual que con todos los antagonistas de calcio, la vida media de la amlodipina se prolonga en pacientes con deterioro de la función hepática. Por tanto debe administrarse con precaución en estos pacientes y monitorearse las enzimas hepáticas.

Pacientes con insuficiencia cardíaca:

Los pacientes con insuficiencia cardíaca deben tratarse con precaución. En un estudio a largo plazo, controlado con placebo (PRAISE-2) sobre amlodipina en pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA III y IV de etiología no isquémica, la amlodipina estuvo asociada con un aumento en los reportes de edema pulmonar a pesar de que no hubo una diferencia significativa en la incidencia del empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con placebo.

Relacionadas con Perindopril arginina / amlodipina

Lactosa: Debido a la presencia de lactosa, pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, mala absorción de glucosa-galactosa o deficiencia de lactasa de Lapp no deberán tomar este producto medicinal.

Interacciones:

No está recomendado el uso concomitante de COVERAM con litio, diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio, o dantroleno.

Interacciones Medicamentosas y otras formas de interacción

Relacionado con Perindopril

Uso concomitante no recomendado:

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de sales con contenido de potasio:

Dr. Stéphane Bentolila
Director General

DRA. A. M. BARRAVECCHIA
M.P. 7697
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.



Aunque normalmente el potasio sérico se mantiene dentro de los límites normales, en algunos pacientes tratados con perindopril puede aparecer hiperpotasemia. Los diuréticos ahorradores de potasio, como la espironolactona, el triamtireno o la amilorida, los suplementos de potasio o los sustitutos de sales con contenido de potasio pueden provocar aumentos significativos en el potasio sérico y, por lo tanto, no se los recomienda. Si se indica el uso concomitante debido a hipocalcemia documentada, se deberá tener mucho cuidado y habrá que monitorear el potasio sérico con frecuencia.

Litio:

No se recomienda la combinación de Perindopril con litio. Si se determina que la combinación es necesaria, se recomienda hacer un monitoreo cuidadoso de los niveles séricos del litio. Durante el uso concurrente de IECAs se han reportado aumentos reversibles en las concentraciones séricas del litio (neurotoxicidad grave).

Estramustina:

Riesgo de aumento en los efectos adversos tales como edema angioneurótico (angioedema).

Uso concomitante que requiere cuidado especial:

Drogas antiinflamatorias no esteroides (AINES) incluyendo aspirina ≥ 3 g/día: Cuando se administran IECAs junto con AINES (del tipo del ácido acetilsalicílico empleado como antiinflamatorio, los inhibidores de COX-2 y los AINES no selectivos) puede producirse una atenuación del efecto antihipertensivo.

La administración concomitante de IECAs y de drogas antiinflamatorias no esteroides puede provocar un mayor riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo posible falla renal aguda, y un aumento en el potasio sérico, en especial en pacientes con una pobre función renal preexistente. La combinación deberá administrarse con precaución, en especial en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deberán tener una hidratación adecuada y se deberá considerar realizar un monitoreo de la función renal luego de comenzar la terapia concomitante, y de ahí en más monitoreo periódico.

Agentes antidiabéticos (insulina, sulfonamidas hipoglucemiantes):

El uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina puede aumentar el efecto hipoglucémico en personas diabéticas que reciben tratamiento con insulina o con sulfonamidas hipoglucemiantes. Rara vez ocurren episodios de hipoglucemia (probablemente haya una mejoría en la tolerancia a la glucosa que deriva en una reducción en la necesidad de insulina).

Uso concomitante a tener en cuenta:

Diuréticos:

Dr. Stéphane Bentolilla
Director General

DRA. A. M. IBAÑAVECCHIA
M.P. 7837
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIDOR ARGENTINA S.A.

Los pacientes que reciben diuréticos, y en especial aquellos que tienen una reducción de la volemia y/o pérdida de sales, pueden experimentar una excesiva reducción de la presión arterial luego de comenzar la terapia con un IECA. La posibilidad de sufrir efectos hipotensores se puede reducir discontinuando el diurético, aumentando el volumen o la ingesta de sal antes de comenzar la terapia con dosis bajas y progresivas de Perindopril.

Simpaticomiméticos:

Pueden reducir los efectos antihipertensivos de los IECAs.

Oro:

En raras ocasiones se han reportado reacciones nitritoides (que incluye síntomas como acaloramiento facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes que reciben terapia con oro inyectable (aurotiomalato de sodio) y terapia concomitante con un IECA incluyendo Perindopril.

Relacionado con la amlodipina:

No se recomienda el uso concomitante con:

Dantroleno (infusión): en animales, se observan fibrilaciones ventriculares letales luego de administrar verapamil y dantroleno intravenoso. Por extrapolación, deberá evitarse combinar amlodipina y dantroleno.

Uso concomitante que requiere cuidado especial:

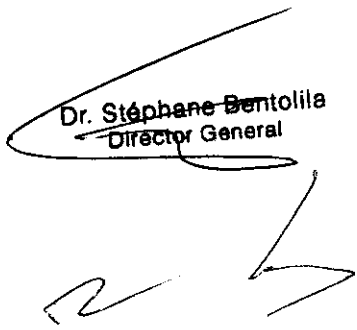
Inductores de la CYP3A4 (rifampicina, Hypericum perforatum, agentes anticonvulsivantes, como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona): la coadministración puede provocar una menor concentración de amlodipina en plasma debido a un aumento del metabolismo hepático de la amlodipina provocado por estos inductores. Se deberá tener precaución al combinar amlodipina con inductores de CYP3A4 y, en caso de que sea necesario, se podrá ajustar la posología de la amlodipina.

Inhibidores de la CYP3A4 (itraconazol, ketoconazol): la coadministración puede provocar un aumento de la concentración de amlodipina en plasma y sus consecuentes efectos adversos. Se deberá tener precaución al combinar amlodipina con itraconazol o ketoconazol y, en caso de que sea necesario, se podrá ajustar la posología de la amlodipina.

A tenerse en consideración:

Beta-bloqueantes utilizados en la insuficiencia cardíaca (bisoprolol, carvedilol, metoprolol): Riesgo de hipotensión, debilidad cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca, ya sea latente o no controlada (agregado de efecto inotropeo negativo). Además, el beta-bloqueante puede minimizar el reflejo simpático en caso de excesiva repercusión hemodinámica.

Otras combinaciones:


Dr. Stéphane Bentolila
Director General

En monoterapia, la amlodipina fue administrada de manera segura con diuréticos tiazídicos, beta bloqueantes, IECAs, nitratos de duración prolongada, nitroglicerina sublingual, digoxina, warfarina, atorvastatina, sildenafil, medicinas antiácidas (gel de hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, simeticona), cimetidina, medicinas antiinflamatorias no esteroides, antibióticos y medicinas hipoglucemiantes orales.

Estudios específicos realizados con algunos fármacos no han demostrado ninguna influencia sobre la amlodipina:

- la coadministración de amlodipina con cimetidina no alteró la farmacocinética de la amlodipina.
- cuando se usó sildenafil y amlodipina en combinación, cada uno ejerció de manera independiente su propio efecto reductor de la presión arterial.
- jugo de pomelo: la coadministración de 240 ml de jugo de pomelo con una única dosis oral de 10 mg de amlodipina a 20 voluntarios sanos no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de la amlodipina.

Estudios específicos realizados con algunos fármacos han demostrado que la amlodipina no tiene ninguna influencia sobre sus parámetros de farmacocinética:

- atorvastatina: la coadministración de múltiples dosis de 10 mg de amlodipina con 80 mg de atorvastatina no provocó ningún cambio significativo en los parámetros de farmacocinética de la atorvastatina en su fase estacionaria.
- digoxina: la coadministración de amlodipina con digoxina no modificó los niveles séricos de la digoxina ni el clearance renal de la digoxina en voluntarios normales.
- warfarina: en voluntarios masculinos sanos, la coadministración de amlodipina no alteró de manera significativa el efecto de la warfarina sobre el tiempo de respuesta protrombina. La coadministración de amlodipina con warfarina no modificó el tiempo de respuesta de protrombina a la warfarina.
- ciclosporina: estudios de farmacocinética con ciclosporina han demostrado que la amlodipina no altera de manera significativa la farmacocinética de la ciclosporina.

Uso concomitante que requiere cuidado especial:

Baclofeno: Potenciación del efecto antihipertensivo. Monitorear la presión arterial y de la función renal, y adaptar la dosis del antihipertensivo en caso de que sea necesario.

Uso concomitante que deberá tenerse en cuenta:

- Agentes antihipertensivos (tales como beta bloqueantes) y vasodilatadores:


Dr. Stéphane Bentolila
Director General


DRA. A. M. BARRAVECCHIA
M.B. 7637
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

El uso concomitante de estos agentes puede aumentar los efectos hipotensores de Perindopril y amlodipina. El uso concomitante con nitroglicerina y otros nitratos u otros vasodilatadores puede reducir aún más la presión arterial y por lo tanto deberán ser considerados con precaución.

- Corticosteroides, tetracosactida:

Reducción del efecto antihipertensivo (retención de sal y agua debido a los corticosteroides).

- Alfa bloqueantes (prazosina, alfuzosina, doxazosina, tamsulosina, terazosina):

Mayor efecto antihipertensivo y mayor riesgo de hipotensión ortostática.

- Amifostina:

Puede potenciar el efecto antihipertensivo de la amlodipina.

- Antidepresivos tricíclicos /antipsicóticos / anestésicos:

Mayor efecto antihipertensivo y mayor riesgo de hipotensión ortostática.

Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de COVERAM sobre la capacidad para manejar y utilizar máquinas. Al manejar vehículos u operar máquinas se debe tener en cuenta que ocasionalmente pueden ocurrir mareos o cansancio.

Reacciones adversas

Durante el tratamiento con Perindopril o amlodipina administrados por separado, se han observado los siguientes efectos adversos, los cuales, según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas MedDRA son:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); frecuencia no conocida (no se puede estimar en base a los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema Med DRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Amlodipina	Perindopril
Trastornos en la sangre y el sistema linfático	Leucopenia/neutropenia	Muy raras	Muy raras
	Agranulocitosis o pancitopenia	-	Muy raras
	Trombocitopenia	Muy raras	Muy raras
	Anemia hemolítica en pacientes con deficiencia congénita de G-6PDH	-	Muy raras
	Disminución de la hemoglobina y hematocrito	-	Muy raras

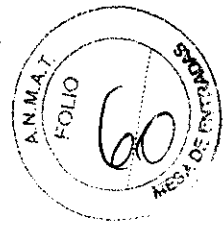
Dr. Stéphane Bentolila
Director General

DR. A. M. BARRAVECCHIA
M.P. 7637
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

Clasificación de órganos del sistema Med DRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Amlodipina	Perindopril
Trastornos del sistema inmune	Reacción alérgica: Urticaria	Muy raras	Poco frecuentes
Trastornos en el metabolismo y la nutrición	Hiperglucemia	Muy raras	-
	Aumento de peso	Poco frecuentes	-
	Pérdida de peso	Poco frecuentes	-
	Hipoglucemia	-	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Poco frecuentes	-
	Cambios en el estado de ánimo	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Alteraciones del sueño	-	Poco frecuentes
Trastornos en el sistema nervioso	Somnolencia	Frecuentes	-
	Mareos	Frecuentes	Frecuentes
	Dolor de cabeza	Frecuentes	Frecuentes
	Temblores	Poco frecuentes	-
	Hipoestesia	Poco frecuentes	-
	Parestesia	Poco frecuentes	Frecuentes
	Hipertonía	Muy raras	-
	Neuropatía periférica	Muy raras	-
	Vértigo	-	Frecuentes
Confusión	-	Muy raras	
Trastornos oculares	Alteraciones visuales	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Frecuentes	-
	Síncope	Poco frecuentes	-

Dr. Stéphane Bentolila
Director General

DRA. A. M. BARAVECCHIA
M.P. 7637
DIRECCIÓN TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.



El uso concomitante de estos agentes puede aumentar los efectos hipotensores de Perindopril y amlodipina. El uso concomitante con nitroglicerina y otros nitratos u otros vasodilatadores puede reducir aún más la presión arterial y por lo tanto deberán ser considerados con precaución.

- Corticosteroides, tetracosactida:

Reducción del efecto antihipertensivo (retención de sal y agua debido a los corticosteroides).

- Alfa bloqueantes (prazosina, alfuzosina, doxazosina, tamsulosina, terazosina):

Mayor efecto antihipertensivo y mayor riesgo de hipotensión ortostática.

- Amifostina:

Puede potenciar el efecto antihipertensivo de la amlodipina.

- Antidepresivos tricíclicos /antipsicóticos / anestésicos:

Mayor efecto antihipertensivo y mayor riesgo de hipotensión ortostática.

Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de COVERAM sobre la capacidad para manejar y utilizar máquinas. Al manejar vehículos u operar máquinas se debe tener en cuenta que ocasionalmente pueden ocurrir mareos o cansancio.

Reacciones adversas

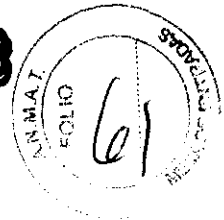
Durante el tratamiento con Perindopril o amlodipina administrados por separado, se han observado los siguientes efectos adversos, los cuales, según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas MedDRA son:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); frecuencia no conocida (no se puede estimar en base a los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema Med DRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Amlodipina	Perindopril
Trastornos en la sangre y el sistema linfático	Leucopenia/neutropenia	Muy raras	Muy raras
	Agranulocitosis o pancitopenia	-	Muy raras
	Trombocitopenia	Muy raras	Muy raras
	Anemia hemolítica en pacientes con deficiencia congénita de G-6PDH	-	Muy raras
	Disminución de la hemoglobina y hematocrito	-	Muy raras

Dr. Stéphane Bentelila
Director General

DRA. A. M. BARRAVECCHIA
M.P. 7837
DIRECTORA TÉCNICA
SERVICIO ARGENTINA S.A.



Clasificación de órganos del sistema Med DRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Amlodipina	Perindopril
Trastornos del sistema inmune	Reacción alérgica: Urticaria	Muy raras	Poco frecuentes
Trastornos en el metabolismo y la nutrición	Hiperglucemia	Muy raras	-
	Aumento de peso	Poco frecuentes	-
	Pérdida de peso	Poco frecuentes	-
	Hipoglucemia	-	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Poco frecuentes	-
	Cambios en el estado de ánimo	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Alteraciones del sueño	-	Poco frecuentes
Trastornos en el sistema nervioso	Somnolencia	Frecuentes	-
	Mareos	Frecuentes	Frecuentes
	Dolor de cabeza	Frecuentes	Frecuentes
	Temblores	Poco frecuentes	-
	Hipoestesia	Poco frecuentes	-
	Parestesia	Poco frecuentes	Frecuentes
	Hipertonía	Muy raras	-
	Neuropatía periférica	Muy raras	-
	Vértigo	-	Frecuentes
	Confusión	-	Muy raras
Trastornos oculares	Alteraciones visuales	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Frecuentes	-
	Síncope	Poco frecuentes	-

Dr. Stéphane Bentolilla
Director General

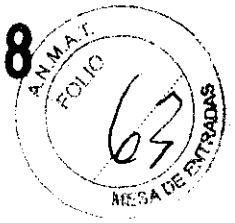
DRA. A. M. BARRAVECCHIA
7637
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.



Clasificación de órganos del sistema Med DRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Amlodipina	Perindopril
	Dolor anginoso Angina de pecho	Raras -	- Muy raras
	Infarto de miocardio, posiblemente secundario a hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo.	Muy raras	Muy raras
	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	Muy raras	Muy raras
Trastornos vasculares	Rubefacción	Frecuentes	-
	Hipotensión (y efectos relacionados con la hipotensión)	Poco frecuentes	Frecuentes
	Ictus posiblemente secundario a hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo	-	Muy raras
	Vasculitis	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Poco frecuentes	Frecuentes
	Rinitis	Poco frecuentes	Muy raras
	Tos	Muy raras	Frecuentes
	Broncoespasmos	-	Poco frecuentes
	Neumonía eosinofílica	-	Muy raras
Trastornos gastro- intestinales	Hiperplasia gingival	Muy raras	-
	Dolor abdominal, náuseas	Frecuentes	Frecuentes
	Vómitos	Poco frecuentes	Frecuentes
	Dispepsia	Poco frecuentes	Frecuentes
	Alteración en el tránsito intestinal	Poco frecuentes	-
	Boca seca	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Disgeusia	-	Frecuentes
	Alteración del gusto	Poco frecuentes	-

Dr. Stéphane Bentolila
Director General

DRA. A. M. BARRAVECCHIA
M.P. 17637
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.



Clasificación de órganos del sistema Med DRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Amlodipina	Perindopril
	Diarrea, constipación	-	Frecuentes
	Pancreatitis	Muy raras	Muy raras
	Gastritis	Muy raras	-
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis, ictericia colestática	Muy raras	-
	Hepatitis, ya sea citolítica o colestática	-	Muy raras
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo	Edema de Quincke	Muy raras	-
	Angioedema del rostro, extremidades, labios, membranas mucosas, lengua, glotis y/o laringe	-	Poco frecuentes
	Eritema multiforme	Muy raras	Muy raras
	Alopecia	Poco frecuentes	-
	Púrpura	Poco frecuentes	-
	Cambio de color de la piel	Poco frecuentes	-
	Aumento de la sudoración	Poco frecuentes	-
	Sudoración	-	Poco frecuentes
	Prurito	Poco frecuentes	Frecuentes
	Erupción cutánea	Poco frecuentes	Frecuentes
Síndrome de Stevens-Johnson	Muy raras	-	
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia, mialgia	Poco frecuentes	-
	Calambres musculares	Poco frecuentes	Frecuentes
	Dolor de espalda	Poco frecuentes	-
Trastornos renales y urinarios	Trastorno de la micción, nicturia, aumento de la frecuencia urinaria	Poco frecuentes	-

Dr. ~~Stefano~~ Bentolila
Director General

DRA. A. M. BARRAVECCHIA
M.B. 1637
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.



Clasificación de órganos del sistema Med DRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Amlodipina	Perindopril
	Insuficiencia renal	-	Poco frecuentes
	Fallo renal	-	Muy raras
Trastornos mamarios y del sistema reproductivo	Impotencia	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Ginecomastia	Poco frecuentes	-
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Edema, edema periférico	Frecuentes	-
	Fatiga	Frecuentes	-
	Dolor de pecho	Poco frecuentes	-
	Astenia	Poco frecuentes	Frecuentes
	Dolor	Poco frecuentes	-
	Malestar	Poco frecuentes	-
Investigaciones complementarias	Aumentos de las enzimas hepáticas: ALT, AST (mayormente concordantes con colestasis)	Muy raras	-
	Aumento de las enzimas hepáticas y bilirrubina sérica	-	Raras
	Aumentos de la urea en sangre y creatinina sérica, hipercalemia	-	Frecuencia no conocida

Información adicional relacionada con amlodipina

Se han notificado casos excepcionales de síndrome extrapiramidal con bloqueantes de los canales de calcio.

Datos pre-clínicos de seguridad

Perindopril:

En estudios sobre toxicidad oral crónica (ratas y monos), el órgano blanco es el riñón, con daño reversible. No se observó mutagenicidad en estudios *in vitro* o *in vivo*.

Estudios toxicológicos de reproducción (ratas, ratones, conejos y monos) no mostraron ningún signo de embriotoxicidad o teratogenicidad. Sin embargo,

Dr. Stéphane Bentolila
Director General

DRA. A. M. BARRAVECCHIA
N.º P. 7837
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.



los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, como una clase, han mostrado que induce efectos adversos sobre el desarrollo final del feto, lo que provocó la muerte del feto y efectos congénitos en roedores y conejos: se observaron lesiones renales y un aumento en la mortalidad peri y post-natal.

No se observó carcinogenicidad en estudios a largo plazo realizado en ratas y ratones.

Amlodipina:

Estudios toxicológicos realizados en animales no revelaron peligros especiales para los humanos con respecto a la farmacología de la seguridad, a la genotoxicidad, la carcinogenicidad, la fertilidad y sobre toxicidad con dosis repetidas. Estudios sobre reproducción realizados en ratas mostraron un aumento en la duración del embarazo y un aumento en la mortalidad peri y post-natal.

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.

A la fecha no hay información de sobredosis en humanos con asociación de Perindopril – Amlodipina.

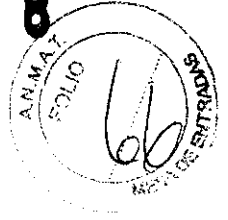
Respecto a la amlodipina, la experiencia con sobredosis intencional en humanos es limitada. Una gran sobredosis puede provocar la vasodilatación periférica excesiva con una posterior hipotensión sistémica marcada y probablemente prolongada. Toda hipotensión provocada por sobredosis con amlodipina requiere el monitoreo en una unidad de terapia intensiva cardiológica. Un vasoconstrictor puede resultar útil para restaurar el tono vascular y la presión arterial, siempre que no esté contraindicada su administración. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio. La amlodipina no es dializable.

Respecto al Perindopril, existen pocos datos acerca de sobredosis en humanos. Los síntomas relacionados con la sobredosis de IECA pueden incluir hipotensión, shock circulatorio, alteraciones de los electrolitos, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitations, bradicardia, mareos, ansiedad y tos.

El tratamiento recomendado en caso de sobredosis es la infusión intravenosa de solución salina normal. En caso de que ocurra hipotensión, se deberá colocar al paciente en posición de shock. Si está disponible, también se puede considerar el tratamiento con infusión de angiotensina II y/o catecolaminas intravenoso. Perindopril puede eliminarse de la circulación


Dr. Stéphane Bentolila
Director General


DRA. A. M. BARRAVECCHIA
M.P. 7687
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.



sistémica por medio de hemodiálisis. Para la bradicardia resistente al tratamiento se indica la terapia con marcapasos. Los signos vitales, las concentraciones séricas de creatinina y electrolitos deben monitorearse en forma permanente.

Conservación y estabilidad

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30 °C.
No debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase (36 meses).

Presentación

Envase conteniendo 30 comprimidos.

Mantener este y otros medicamentos fuera del alcance de los niños.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

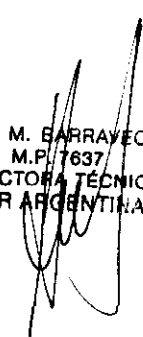
Este medicamento le ha sido prescripto sólo para su problema médico actual, no lo recomiende a otras personas, siga las instrucciones y ante cualquier duda consulte a su médico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 55963.

Elaborado en Servier (Ireland) Industries LTD
Representante e Importador
SERVIER ARGENTINA S.A.
Av. Libertador 5926, 8vo piso (C1428ARP) C.A.B.A.
Directora Técnica: Dra. Ana M. Barravecchia, Farmacéutica.

Versión 16 de diciembre de 2011


Dr. Stéphane Bentolila
Director General


DRA. A. M. BARRAVECCHIA
M.P. 7637
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

