



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 6468

BUENOS AIRES, 21 JUN. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003635-16-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LES LABORATOIRES SERVIER DE FRANCIA, representada por SERVIER ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PRETERAX 5 / PERINDOPRIL - INDAPAMIDA, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PERINDOPRIL ARGININA 5 mg (corresponde a PERINDOPRIL BASE 3,395) - INDAPAMIDA 1,25 mg y PRETERAX / PERINDOPRIL - INDAPAMIDA, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PERINDOPRIL ARGININA 2,5 mg (corresponde a Perindopril base 1,6975) - INDAPAMIDA 0,625 mg; aprobada por Certificado N° 47.504.

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

VP
S



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

DISPOSICIÓN N° 6468

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 330 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada PRETERAX 5 / PERINDOPRIL - INDAPAMIDA, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PERINDOPRIL ARGININA 5 mg (corresponde a PERINDOPRIL BASE 3,395) - INDAPAMIDA 1,25 mg y PRETERAX / PERINDOPRIL - INDAPAMIDA, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PERINDOPRIL ARGININA 2,5 mg

VP
S
r



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N°

6468

(corresponde a Perindopril base 1,6975) - INDAPAMIDA 0,625 mg; aprobada por Certificado N° 47.504 y Disposición N° 7373/98, propiedad de la firma LES LABORATOIRES SERVIER DE FRANCIA, representada por SERVIER ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 96 a 194, para los prospectos y de fojas 196 a 234, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7373/98 los prospectos autorizados por las fojas 96 a 112 (PRETERAX) y 147 a 162 (PRETERAX 5) y la información para el paciente autorizada por las fojas 196 a 201 (PRETERAX) y 214 a 220 (PRETERAX5) de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo 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° 47.504 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 disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información

VP
S

1



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 6468

Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido,
archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003635-16-7

DISPOSICIÓN N° 6468

Jfs

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

UP



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **6468** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.504 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LES LABORATOIRES SERVIER DE FRANCIA, representada por SERVIER ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: PRETERAX 5 / PERINDOPRIL - INDAPAMIDA, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PERINDOPRIL ARGININA 5 mg (corresponde a PERINDOPRIL BASE 3,395) - INDAPAMIDA 1,25 mg y PRETERAX / PERINDOPRIL - INDAPAMIDA, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PERINDOPRIL ARGININA 2,5 mg (corresponde a Perindopril base 1,6975) - INDAPAMIDA 0,625 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7373/98.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010308-98-6.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 0477/14.	Prospectos de fs. 96 a 194, corresponde desglosar de fs. 96 a 112 (PRETERAX) y 147 a 162 (PRETERAX 5). Información para el

VP S 1



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

		paciente de fs. 196 a 234, corresponde desglosar de fs. 196 a 201 (PRETERAX) y 214 a 220 (PRETERAX5).-
--	--	--

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LES LABORATOIRES SERVIER DE FRANCIA, representada por SERVIER ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 47.504 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **21 JUN 2016**, del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-003635-16-7

DISPOSICIÓN Nº

6468

Jfs

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

VP

6 4 6 8

21 JUN. 2016



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

COMPOSICIÓN

Cada comprimido contiene

Perindopril arginina 5 mg. (Corresponde a Perindopril base 3,395), Indapamida 1,25 mg.

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

INDICACIONES

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Relacionado con Preterax 5 mg:

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

Relacionado con Perindopril:

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

Sus efectos son:

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

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

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

El perindopril reduce el trabajo del corazón:

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

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

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

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

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

Relacionado con Indapamida:

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

Efectos farmacodinámicos:

Relacionados con Preterax 5 mg:

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

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

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

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

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

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

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

Relacionados con Perindopril:

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

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

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

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

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

La interrupción del tratamiento no se acompaña de efecto rebote de la hipertensión arterial. El perindopril posee propiedades vasodilatadoras y de restablecimiento de la elasticidad de los grandes troncos arteriales, corrige los cambios histomorfológicos de las arterias de resistencia y disminuye la hipertrofia ventricular izquierda.

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

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

Relacionados con Indapamida:

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

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

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

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

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

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

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados ((ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

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

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

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

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

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

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



6468



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

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Relacionadas con Preterax 5 mg:

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

Relacionado con Perindopril:

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

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

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

Dado que la ingesta de alimentos disminuye la conversión a perindoprilato, y por tanto la biodisponibilidad, el perindopril debe administrarse en una sola toma al día 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 es de aproximadamente 0,2 l/kg para perindoprilato libre. La unión a proteínas plasmáticas es del 20%, principalmente a la enzima convertidora de angiotensina, pero depende de la concentración.

El perindoprilato se elimina por la orina y la semivida efectiva de eliminación de la fracción libre es de aproximadamente 17 horas, alcanzándose el estado de equilibrio a los 4 días.

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

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

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

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

Relacionadas con Indapamida:

Se absorbe con rapidez y en su totalidad en el tracto digestivo. La concentración plasmática máxima se alcanza a la hora de la toma oral. La unión a las proteínas plasmáticas es del 79%. La vida media oscila entre 14 y 24 horas (media de 18 horas). Las administraciones reiteradas no provocan acumulación. La eliminación es esencialmente urinaria (70% de la dosis) y fecal (22%) en forma de metabolitos inactivos.

Los parámetros farmacocinéticos no varían en pacientes con insuficiencia renal.

DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

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

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

Los estudios preclínicos realizados por separado con perindopril e indapamida, no muestran potencial genotóxico, carcinogénico o teratogénico.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral. Posología según indicación médica.

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

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

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

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

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

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

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

CONTRAINDICACIONES

Relacionadas con Preterax 5 mg:

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

Relacionadas con Perindopril:

- Hipersensibilidad a perindopril o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).
- Antecedentes de angioedema (edema de Quincke) relacionados con la toma de un IECA.
- Angioedema idiopático/hereditario.
- Segundo y tercer trimestres de embarazo.
- Uso concomitante de PRETERAX 5 con medicamentos con aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver "Interacciones con otros medicamentos" y "Propiedades Farmacodinámicas").

Relacionadas con Indapamida:

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

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

**ADVERTENCIAS**Relacionadas a Preterax 5 mg:

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

Relacionadas con Perindopril:Neutropenia/agranulocitosis:

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

Hipersensibilidad/angioedemas:

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

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

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

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

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

Reacciones anafilactoides durante desensibilización:

Se han señalado casos aislados de reacciones anafilactoides prolongadas, amenazando la vida del paciente, con la administración de un inhibidor de la enzima convertidora durante tratamientos de desensibilización con veneno de himenópteros (abejas, avispas). Los inhibidores de la enzima convertidora deben ser utilizados con precaución en pacientes alérgicos tratados para desensibilización y evitados en aquellos que reciban una inmunoterapia con venenos (suero anti-veneno). No obstante, estas reacciones pueden ser evitadas interrumpiendo de manera transitoria el tratamiento con el inhibidor de la enzima

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

5

6468



convertidora durante por lo menos 24 horas en los pacientes que requieran tanto un tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora como una desensibilización.

Reacciones anafilactoides durante una aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL):

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

Pacientes hemodializados:

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

Diuréticos ahorradores de potasio, sales de potasio:

La combinación de perindopril con diuréticos ahorradores de potasio o sales de potasio, no está generalmente recomendada.

Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

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

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

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

Relacionado con Indapamida:

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

Fotosensibilidad:

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

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

PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO:

Relacionadas a Preterax 5 mg:

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

En estos enfermos, la práctica médica normal requiere un monitoreo periódico del potasio y de la creatinina, después de 15 días de tratamiento y luego cada 2 meses durante el

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

periodo de estabilización terapéutica. Se ha comunicado insuficiencia renal principalmente en pacientes con insuficiencia cardiaca grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal.

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

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

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

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

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

Lactosa: Preterax 5 mg no debe administrarse a pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de Lapp lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa.

Relacionadas con perindopril:

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

Pacientes diabéticos: En los pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina, la glucemia debe ser estrictamente controlada, en particular durante el primer mes de tratamiento con un IECA.

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

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

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

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

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

Hiperpotasemia: Se han observado elevaciones de la potasemia en algunos pacientes tratados con IECA, incluido el perindopril. Los factores de riesgo de la hiperpotasemia son una insuficiencia renal, una degradación de la función renal, la edad (> 70 años), la diabetes, los eventos intercurrentes como la deshidratación, descompensación cardiaca aguda, acidosis metabólica, utilización concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo: espironolactona, eplerenona, triamtireno, amilorida), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio o la administración de otros tratamiento que aumentan la potasemia (por ejemplo: heparina). El uso de suplementos de potasio, de diuréticos ahorradores de potasio o de sucedáneos de la sal que contienen potasio, en particular en pacientes con una función renal alterada, puede provocar una elevación significativa de la potasemia. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, a veces fatales. Si el uso concomitante de los agentes mencionados anteriormente es considerado necesario, deben ser utilizados con precaución y un control frecuente de la potasemia debe ser efectuado.

Relacionadas con indapamida:

Equilibrio hidroelectrolítico

Natremia: Se debe controlar antes de comenzar el tratamiento y luego a intervalos regulares. Cualquier tratamiento diurético puede provocar una hiponatremia, de consecuencias a veces graves. La disminución de la natremia puede ser inicialmente asintomática, por lo cual un control regular es indispensable. Dicho control debe ser más frecuente en ancianos y pacientes cirróticos.

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

con:

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

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

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

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Relacionadas con Preterax 5 mg:

Uso concomitante desaconsejado:

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

Usos concomitantes que requieren precauciones especiales de empleo:

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

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

Usos concomitantes que se deben tener en cuenta:

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

Corticoides, tetracosactida: Disminución del efecto antihipertensivo (retención hidrosalina debida a los corticoides).

Otros antihipertensivos: El uso de otros medicamentos antihipertensivos con perindopril / indapamida podría producir un efecto hipotensor adicional.

Relacionadas con perindopril:

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

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

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

Usos concomitantes desaconejados:

Diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, triamtireno, solos o asociados), potasio (sales de): Los IECA atenúan la pérdida de potasio inducida por el diurético. Los diuréticos ahorradores de potasio, ej. espironolactona, triamtireno, o amilorida, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio pueden ocasionar un aumento significativo del potasio sérico (potencialmente mortal). Si está indicado el uso concomitante debido a una hipopotasemia documentada se deberán utilizar con precaución y hacer un seguimiento frecuente del potasio sérico y mediante ECG.

Uso concomitante que requiere una precaución especial de empleo:

Antidiabéticos (insulina, sulfonamidas hipoglucemiantes): Descripto con captopril y enalapril. La utilización de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina puede incrementar el efecto hipoglucémico en diabéticos tratados con insulina o con sulfonamidas hipoglucemiantes. La aparición de episodios de hipoglucemia es muy rara (mejoría de la tolerancia a la glucosa con la consecuente reducción de los requerimientos de insulina).

Usos concomitantes que se deben tener en cuenta:

Alopurinol, agentes citostáticos o inmunosupresores, corticosteroides sistémicos o procainamida: La administración concomitante con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina puede conllevar un mayor riesgo de leucopenia.

Anestésicos: Los IECA pueden potenciar los efectos hipotensores de ciertos anestésicos.

Diuréticos (tiazidas o diuréticos del asa): Cuando existe un tratamiento previo con diuréticos a altas dosis, puede producirse hipovolemia y riesgo de hipotensión, al iniciar el tratamiento con perindopril.

Oro: Reacciones nitritoides (síndromes incluyendo el flush facial, náuseas, vómitos e hipotensión) han sido señaladas raramente en pacientes que recibían inyecciones de oro (aurotiomalato de sodio) y un IECA (incluyendo perindopril) concomitantemente.

Relacionadas con Indapamida:

Usos concomitantes que requieren precauciones especiales de empleo:

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

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

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

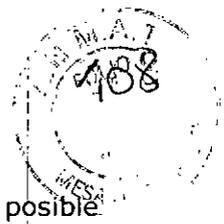
Digitálicos: La hipopotasemia favorece los efectos tóxicos de los digitálicos.

Vigilancia de la potasemia y del ECG y, si es necesario, volver a considerar el tratamiento.

Usos concomitantes que se deben tener en cuenta:

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

6468



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

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

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

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

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

EMBARAZO Y LACTANCIA

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

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

Embarazo

Relacionadas con perindopril

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

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

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

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

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

Relacionados con indapamida

Una exposición prolongada a los diuréticos tiazídicos durante el tercer trimestre de embarazo puede disminuir el volumen plasmático materno así como el flujo sanguíneo uteroplacentario, pudiendo provocar una isquemia fetoplacentaria y retraso en el crecimiento. Por otra parte, se han notificado casos raros de hipoglucemia y trombocitopenia en recién nacidos tras una exposición próxima a término.

Lactancia

PRETERAX 5 está contraindicado durante la lactancia.

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

6468

Relacionados con Perindopril

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

Relacionados con Indapamida

La indapamida se excreta en la leche materna. La indapamida está estrechamente relacionada con los diuréticos tiazídicos, los cuales se han asociado, durante la lactancia, a la disminución o incluso la supresión de la lactancia. Podría aparecer una hipersensibilidad a medicamentos derivados de sulfonamidas, hipopotasemia e ictericia nuclear en los recién nacidos.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR VEHÍCULOS Y UTILIZAR MÁQUINAS

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

REACCIONES ADVERSAS

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

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

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raros:

Trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, aplasia medular, anemia hemolítica.

Se ha comunicado anemia con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, en situaciones específicas (pacientes que han recibido trasplantes renales, pacientes en hemodiálisis).

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuentes: trastornos del humor o del sueño.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: parestesia, cefaleas, astenia, mareos, vértigo.

Muy raros: confusión.

Frecuencia no conocida: síncope.

Trastornos oculares:

Frecuentes: trastornos de la visión.

Trastornos del oído y del laberinto:

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

Frecuentes: acúfenos.

Trastornos cardiacos:

Muy raros: arritmia, incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular, fibrilación auricular, angina de pecho e infarto de miocardio, eventualmente secundario a una hipotensión excesiva en los pacientes de alto riesgo.

Frecuencia no conocida: taquicardia helicoidal -torsión de punta- (potencialmente mortal).

Trastornos vasculares:

Frecuentes: hipotensión, ya sea ortostática o no.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: se ha señalado una tos seca con el uso de inhibidores de la enzima convertidora. Esta tos se caracteriza por su persistencia, así como por su desaparición al suspender el tratamiento. La etiología iatrogénica debe ser considerada en presencia de este síntoma. Disnea.

Poco frecuentes: broncoespasmo.

Muy raros: neumonía eosinofílica, rinitis.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: estreñimiento, sequedad de boca, náuseas, vómitos, dolores abdominales, disgeusia, dispepsia, diarrea.

Muy raros: pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Muy raros: hepatitis citolítica o colestática.

Frecuencia no conocida: en caso de insuficiencia hepática, existe la posibilidad de aparición de encefalopatía hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: erupción, prurito, erupciones maculopapulosas.

Poco frecuentes:

- angioedema de la cara, de las extremidades, de los labios, de las mucosas, de la lengua, de la glotis y/o de laringe, urticaria.
- reacciones de hipersensibilidad, especialmente dermatológicas en los pacientes predispuestos a las reacciones alérgicas o asmáticas.
- púrpura.
- posible agravación de un lupus eritematoso disseminado preexistente.

Muy raras: eritema multiforme, necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens - Johnson.

Se han señalado casos de fotosensibilidad.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido subcutáneo y de los huesos:

Frecuentes: calambres.

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: insuficiencia renal.

Muy raros: insuficiencia renal aguda.



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

6468



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

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 47.504.

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie - Francia

Representante e Importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. Del Libertador 5926 - 8° Piso (C1428ARP) Capital Federal.

Tel: 0800-777-SERVIER (7378437)

Directora Técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.

Última versión: Fecha de última aprobación por la ANMAT.

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

6468



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

COMPOSICIÓN

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

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

INDICACIONES

Hipertensión arterial esencial.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Grupo Fármaco terapéutico: Perindopril y diuréticos.

Código ATC: C09BA04

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Relacionado con Preterax:

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

Relacionado con Perindopril:

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

Sus efectos son:

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

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

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

Reduce el trabajo del corazón:

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

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

- una disminución de las presiones de llenado de ambos ventrículos,
- disminución de las resistencias vasculares periféricas totales,
- un aumento del gasto cardíaco y una mejoría del índice cardíaco,


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

6468



- un incremento del flujo sanguíneo regional en el músculo. Asimismo, también una mejoría en las pruebas de esfuerzo.

Relacionado con Indapamida:

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

Efectos farmacodinámicos:

Relacionados con el Preterax:

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

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

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

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

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

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

Relacionados con Perindopril:

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

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

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

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

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

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

6468



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

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

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

Relacionados con Indapamida:

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

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

Este medicamento reduce la hipertrofia ventricular izquierda.

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

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

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

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

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados ((ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

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

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

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

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

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

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



hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskiren que en el de placebo.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Relacionadas con Preterax:

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

Relacionadas con Perindopril:

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

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

Dado que la ingesta de alimentos disminuye la conversión a perindoprilato, y por tanto la biodisponibilidad, el Perindopril debe administrarse en una sola toma al día 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 es de aproximadamente 0,2 L/kg para perindoprilato libre. La unión a proteínas plasmáticas es del 20%, principalmente a la enzima convertidora de angiotensina, pero depende de la concentración.

El perindoprilato se elimina por la orina y la semivida efectiva de eliminación de la fracción libre es de aproximadamente 17 horas, alcanzándose el estado de equilibrio a los 4 días.

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

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

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

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

Relacionadas con la Indapamida:

Se absorbe con rapidez y en su totalidad en el tracto digestivo. La concentración plasmática máxima se alcanza a la hora de la toma oral. La unión a las proteínas plasmáticas es del 79%.

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

Los parámetros farmacocinéticos no varían en pacientes con insuficiencia renal.

DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

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

Sin embargo, estos efectos adversos se manifiestan con niveles de dosis muy superiores a los utilizados en terapéutica.

Los estudios preclínicos realizados por separado con Perindopril e Indapamida no muestran potencial genotóxico, carcinogénico o teratogénico.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral. Posología según indicación médica.

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

6 4 6 8



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

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

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

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

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

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

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

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

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

CONTRAINDICACIONES

Relacionadas con Preterax:

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

Relacionadas con Perindopril:

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

Relacionadas con Indapamida:

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

ADVERTENCIAS

Relacionadas a Preterax:

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

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

6468



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

Relacionadas con Perindopril:

Neutropenia/agranulocitosis:

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

Hipersensibilidad /Angioedemas:

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

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

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

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

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

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

Reacciones anafilactoides durante una aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL): Raramente, los pacientes tratados con IECA han presentado reacciones anafilactoides que

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

6468



pueden ser fatales, durante una aféresis de lipoproteínas de baja densidad por adsorción con sulfato de dextrano. Estas reacciones pueden ser evitadas en los pacientes suspendiendo transitoriamente el tratamiento con IECA antes de cada aféresis.

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

Diuréticos ahorradores de potasio, sales de potasio: La combinación de Perindopril con diuréticos ahorradores de potasio o sales de potasio, no está generalmente recomendada.

Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

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

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

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

Relacionadas con Indapamida:

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

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

PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Relacionadas a Preterax:

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

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

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

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

Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico: Hay un riesgo de hipotensión repentina en presencia de depleción sódica preexistente (en particular en individuos con estenosis de la arteria renal). Por tanto, se investigarán sistemáticamente los signos clínicos de

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

17

6468



desequilibrio hidroelectrolítico que puedan sobrevenir con motivo de un episodio intercurrente de diarrea o vómitos. En estos pacientes se monitorearán de forma regular los electrolitos plasmáticos.

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

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

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

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

Lactosa: Preterax no debe administrarse a pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de Lapp lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa.

Relacionadas con Perindopril:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pacientes diabéticos: En los pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina, la glucemia debe ser estrictamente controlada, en particular durante el primer mes de tratamiento con un IECA.

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

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

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

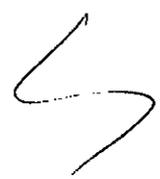
Insuficiencia hepática: Rara vez, los IECA se han asociado con un síndrome que se inicia con una ictericia colestásica y que puede llevar a una necrosis hepática fulminante y (en ocasiones) muerte. No se comprende el mecanismo de este síndrome. Aquellos pacientes que estén tomando IECA y que desarrollen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

Hiperpotasemia: Se han observado elevaciones de la potasemia en algunos pacientes tratados con IECA, incluido el Perindopril. Los factores de riesgo de la hiperpotasemia son una insuficiencia renal, una degradación de la función renal, la edad (> 70 años), la diabetes, los eventos intercurrentes como la deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica, utilización concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo: espironolactona, eplerenona, triamtireno, amilorida), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio o la administración de otros tratamiento que aumentan la potasemia (por ejemplo: heparina). El uso de suplementos de potasio, de diuréticos ahorradores de potasio o de sucedáneos de la sal que contienen potasio, en particular en pacientes con una función renal alterada, puede provocar una elevación significativa de la potasemia. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, a veces fatales. Si el uso concomitante de los agentes mencionados anteriormente es considerado necesario, deben ser utilizados con precaución y un control frecuente de la potasemia debe ser efectuado.

Relacionadas con Indapamida:

Equilibrio hidroelectrolítico:

Natremia: Se debe controlar antes de comenzar el tratamiento y luego a intervalos regulares. Cualquier tratamiento diurético puede provocar una hiponatremia, de consecuencias a veces graves. La disminución de la natremia puede ser inicialmente



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

asintomática, por lo cual un control regular es indispensable. Dicho control debe ser más frecuente en ancianos y pacientes cirróticos.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Con: la edad expresada en años
el peso en kg
la creatininemia en µmol/l.

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

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

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Relacionadas con Preterax:

Uso concomitante desaconsejado:

Litio: Durante la administración concomitante de litio con IECA se han notificado aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar aún más los niveles de litio e intensificar el riesgo de toxicidad del litio con los IECA. No se recomienda el uso asociado

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



de Perindopril e Indapamida con litio, pero si la asociación resulta necesaria, se deberá realizar un seguimiento cuidadoso de los niveles séricos de litio.

Usos concomitantes que requieren precauciones especiales de empleo:

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

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

Usos concomitantes que se deben tener en cuenta:

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

Corticoides, tetracosactida: Disminución del efecto antihipertensivo (retención hidrosalina debida a los corticoides).

Otros antihipertensivos: El uso de otros medicamentos antihipertensivos con Perindopril / Indapamida podría producir un efecto hipotensor adicional.

Relacionadas con perindopril:

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

Usos concomitantes desaconsejados:

Diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, triamtireno, solos o asociados), potasio (sales de): Los IECAS atenúan la pérdida de potasio inducida por el diurético. Los diuréticos ahorradores de potasio, ej. espironolactona, triamtireno, o amilorida, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio, pueden ocasionar un aumento significativo del potasio sérico (potencialmente mortal). Si está indicado el uso concomitante debido a una hipopotasemia documentada se deberán utilizar con precaución y hacer un seguimiento frecuente del potasio sérico y mediante ECG.

Uso concomitante que requiere una precaución especial de empleo:

Antidiabéticos (insulina, sulfonamidas hipoglucemiantes): Descrito con captopril y enalapril. La utilización de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina puede incrementar el efecto hipoglucémico en diabéticos tratados con insulina o con sulfonamidas hipoglucemiantes. La aparición de episodios de hipoglucemia es muy rara (mejoría de la tolerancia a la glucosa con la consecuente reducción de los requerimientos de insulina).

Usos concomitantes que se deben tener en cuenta:

Alopurinol, agentes citostáticos o inmunosupresores, corticosteroides sistémicos o procainamida: La administración concomitante con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina puede conllevar un mayor riesgo de leucopenia.

Anestésicos: Los IECAS pueden potenciar los efectos hipotensores de ciertos anestésicos.

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

Diuréticos (tiazidas o diuréticos del asa): Cuando existe un tratamiento previo con diuréticos a altas dosis, puede producirse hipovolemia y riesgo de hipotensión, al iniciar el tratamiento con Perindopril.

Oro: Reacciones nitritoides (síndromes incluyendo el flush facial, náuseas, vómitos e hipotensión) han sido señaladas raramente en pacientes que reciben inyecciones de oro (aurotiomalato de sodio) y un IECA (incluyendo Perindopril) concomitantemente.

Relacionadas con Indapamida:

Usos concomitantes que requieren precauciones especiales de empleo:

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

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

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

Usos concomitantes que se deben tener en cuenta:

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

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

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

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

EMBARAZO Y LACTANCIA

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

PRETERAX está contraindicado durante la lactancia, por lo que se deberá tomar la decisión de suprimir la lactancia o bien de suspender el tratamiento, tras haber sopesado la importancia de este tratamiento para la madre.

Embarazo

Relacionadas con Perindopril

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

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

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

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

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

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

Relacionados con Indapamida

Una exposición prolongada a los diuréticos tiazídicos durante el tercer trimestre de embarazo puede disminuir el volumen plasmático materno así como el flujo sanguíneo uteroplacentario, pudiendo provocar una isquemia fetoplacentaria y retraso en el crecimiento. Por otra parte, se han notificado casos raros de hipoglucemia y trombocitopenia en recién nacidos tras una exposición próxima a término.

Lactancia

PRETERAX está contraindicado durante la lactancia.

Relacionados con Perindopril

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

Relacionados con Indapamida

La Indapamida se excreta en la leche materna. La Indapamida está estrechamente relacionada con los diuréticos tiazídicos, los cuales se han asociado, durante la lactancia, a la disminución o incluso la supresión de la lactancia. Podría aparecer una hipersensibilidad a medicamentos derivados de sulfonamidas, hipopotasemia e ictericia nuclear en los recién nacidos.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR VEHÍCULOS Y UTILIZAR MÁQUINAS

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

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

REACCIONES ADVERSAS

La administración de Perindopril inhibe el eje renina-angiotensina-aldosterona y tiende a reducir la pérdida de potasio inducida por la Indapamida. En el 2% de los pacientes tratados con Preterax se observa hipopotasemia (concentración de potasio $<3,4$ mmol/l).

Los siguientes efectos adversos han podido ser observados durante el tratamiento y clasificados de acuerdo con las siguientes frecuencias: Muy frecuentes ($\geq 1/10$);

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

6468



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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raras ($< 1/10.000$):

- Trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica.
- Se ha comunicado anemia con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, en situaciones específicas (pacientes que han recibido trasplantes renales, pacientes en hemodiálisis).

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuentes: trastornos del humor o del sueño.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: parestesia, cefaleas, astenia, mareos, vértigo.

Muy raros: confusión.

Frecuencia no conocida: síncope.

Trastornos oculares:

Frecuentes: trastornos de la visión.

Trastornos del oído y del laberinto:

Frecuentes: acúfenos.

Trastornos cardiacos:

Muy raros: arritmia, incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular, fibrilación auricular, angina de pecho e infarto de miocardio, eventualmente secundario a una hipotensión excesiva en los pacientes de alto riesgo.

Frecuencia no conocida: taquicardia helicoidal -torsión de punta- (potencialmente mortal).

Trastornos vasculares:

Frecuentes: hipotensión, ya sea ortostática o no.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: se ha señalado una tos seca con el uso de inhibidores de la enzima convertidora. Esta tos se caracteriza por su persistencia, así como por su desaparición al suspender el tratamiento. La etiología iatrogénica debe ser considerada en presencia de este síntoma. Disnea.

Poco frecuentes: broncoespasmo.

Muy raros: neumonía eosinofílica, rinitis.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: estreñimiento, sequedad de boca, náuseas, vómitos, dolores abdominales, disgeusia, dispepsia, diarrea.

Muy raros: pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares:

Muy raros: hepatitis citolítica o colestática.

Frecuencia no conocida: en caso de insuficiencia hepática, existe la posibilidad de aparición de encefalopatía hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: erupción, prurito, erupciones maculopapulosas.

Poco frecuentes:

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

- angioedema de la cara, de las extremidades, de los labios, de las mucosas, de la lengua, de la glotis y/o de laringe, urticaria.
- reacciones de hipersensibilidad, especialmente dermatológicas en los pacientes predispuestos a las reacciones alérgicas o asmáticas.
- púrpura.
- posible agravación de un lupus eritematoso diseminado preexistente.

Muy raras: eritema multiforme, necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson.

Se han señalado casos de fotosensibilidad.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido subcutáneo y de los huesos:

Frecuentes: calambres.

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: insuficiencia renal.

Muy raras: insuficiencia renal aguda.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Poco frecuentes: impotencia.

Trastornos generales:

Frecuentes: astenia.

Poco frecuentes: transpiración.

Exploraciones:

Frecuencia no conocida:

- alargamiento del intervalo QT del electrocardiograma.
- elevación de la glucemia y de la uricemia durante el transcurso del tratamiento.
- aumento moderado de la urea y de la creatinina plasmática que revierten al suspender el tratamiento. Este aumento se da con más frecuencia en caso de estenosis de la arteria renal, hipertensión arterial tratada con diuréticos o insuficiencia renal.
- elevación de las enzimas hepáticas.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Rara: hipercalcemia.

Frecuencia no conocida:

- agotamiento del potasio con hipopotasemia, especialmente grave en ciertas poblaciones de alto riesgo.
- elevación del potasio plasmático, habitualmente pasajera.
- hiponatremia con hipovolemia que motivan una deshidratación y una hipotensión ortostática.

SOBREDOSIS

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

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

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

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

6 4 6 8



Sí sobreviene una hipotensión importante, se puede combatir colocando al paciente en decúbito, con la cabeza baja y, si es necesario, mediante una perfusión intravenosa de solución salina isotónica o mediante cualquier otro medio de expansión de la volemia. El perindoprilato, la forma activa del Perindopril, es dializable.

PRESENTACIONES

Envases de 30 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

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

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 47.504.

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie - Francia.

Representante e Importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. Del Libertador 5926 - 8° Piso (C1428ARP) Capital Federal.

Tel: 0800-777-SERVIER (7378437)

Directora Técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.

Última revisión: Fecha de aprobación ANMAT

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



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

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto contiene:

Perindopril arginina 2,5 mg (Corresponde a Perindopril base 1,6975)

Indapamida 0,625 mg.

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

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

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

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

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

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

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

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

Si se le ha informado de una intolerancia a algún tipo de azúcar, contacte a su médico antes de tomar este medicamento.

No tome Preterax:

- Si es alérgico al perindopril o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora, a la indapamida o a cualquier otra sulfonamida, o a cualquiera de los demás componentes de Preterax.
- Si ha experimentado síntomas como respiración sibilante, inflamación repentina de la cara o lengua, picor intenso o erupciones cutáneas graves con algún tratamiento previo por IEC o si usted o si algún miembro de su familia ha tenido estos síntomas en cualquier otra circunstancia (angioedema).
- Si tiene diabetes o insuficiencia renal y le están tratando con un medicamento para bajar la presión arterial que contiene aliskiren,
- Si padece una enfermedad grave del hígado o sufre de encefalopatía hepática (trastornos neurológicos presentes en enfermedades del hígado).
- Si padece una enfermedad grave del riñón o si está recibiendo diálisis.
- Si tiene un nivel de potasio sanguíneo anormalmente bajo o elevado.
- Si se sospecha que pueda tener una insuficiencia cardíaca descompensada no tratada (retención substancial de líquidos, dificultad respiratoria).
- Si está embarazada (ver "**Embarazo y lactancia**").
- Si está en período de lactancia.

Tenga especial cuidado con Preterax:

Informe a su médico antes de tomar Preterax:

- Si padece estenosis aórtica (estrechamiento de la arteria principal que alimenta el corazón) o cardiomiopatía hipertrófica (enfermedad del músculo cardíaco) o estenosis de la arteria renal (estrechamiento de la arteria renal),
- Si padece de una enfermedad cardíaca o renal,
- Si padece de una enfermedad del hígado,
- Si sufre una enfermedad del colágeno (enfermedad de la piel) como un lupus eritematoso sistémico o escleroderma,
- Si padece aterosclerosis (estrechamiento de las arterias),
- Si padece hiperparatiroidismo (exceso de hormonas paratiroideas),
- Si padece de gota,
- Si es diabético,
- Si está siguiendo una dieta baja en sal o si utiliza un sustituto de la sal que contengan potasio,
- Si está tomando litio o diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, triamtereno) a la misma vez que Preterax (ver "**Toma de otros medicamentos**").
- Si está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta (hipertensión):
 - un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA) (también conocidos como "sartanes" - por ejemplo, valsartán, telmisartán, irbesartán), en particular si sufre problemas renales relacionados con la diabetes
 - aliskiren.

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

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



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

También informe a su médico si toma Preterax y

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

Preterax no debe administrarse a niños.

Se desaconseja el uso de este medicamento en pacientes con intolerancia a la galactosa, carencia de lactasa de Lapp o síndrome de malabsorción de glucosa o galactosa (enfermedades hereditarias raras).

Toma de otros medicamentos:

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

Debe evitar tomar Preterax con:

- litio (utilizado para tratar la depresión).
- diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, triamtereno), sales de potasio.

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

- otros medicamentos para el tratamiento de la hipertensión arterial, incluyendo antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA), aliskiren (ver también la información en la sección "No tome Preterax" y "Tenga especial cuidado con Preterax"),
- procainamida (para el tratamiento del ritmo cardíaco irregular).
- alopurinol (para el tratamiento de la gota).
- terfenadina o astemizol (antihistamínicos para la rinitis alérgica primaveral o alergias).
- corticoesteroides utilizados para tratar diferentes trastornos incluyendo asma grave y artritis reumatoide.
- inmunosupresores utilizados para el tratamiento de trastornos autoinmunes o después de un trasplante para evitar un rechazo (ej. ciclosporina).
- medicamentos para el tratamiento del cáncer.
- eritromicina inyectable (un antibiótico).
- halofantrina (utilizado para tratar algunos tipos de malaria).
- pentamidina (utilizado para el tratamiento de la neumonía).
- inyección de oro (utilizada para tratar la poliartritis reumatoide).
- vincamina (utilizado para el tratamiento de alteraciones cognitivas sintomáticas en ancianos en particular los trastornos de la memoria).
- bepridil (utilizado para el tratamiento de angina de pecho).
- sultoprida (tratamiento antipsicótico).
- medicamentos para trastornos del ritmo cardíaco (por ej. quinidina, hidroquinidina, disopiramida, amiodarona, sotalol).
- digoxina u otros digitálicos (para el tratamiento de problemas del corazón).



- baclofeno (para el tratamiento de la rigidez muscular que sucede en enfermedades como la esclerosis múltiple).
- medicamentos para el tratamiento de la diabetes como la insulina o metformina.
- calcio, incluyendo los suplementos de calcio.
- laxantes estimulantes (ej. sena).
- antiinflamatorios no esteroideos (ej. ibuprofeno) o dosis altas de salicilatos (ej. aspirina).
- anfotericina B inyectable (para el tratamiento de una infección de hongos grave).
- medicamentos para tratar problemas mentales como depresión, ansiedad, esquizofrenia. (ej. antidepresivos tricíclicos, neurolépticos).
- tetracosactida (para el tratamiento de la enfermedad de Crohn).

Alimentos y bebidas

Se aconseja tomar Preterax antes de una comida.

Embarazo y lactancia:

Embarazo

Debe informar a su médico si está embarazada (o si planea un embarazo). Su médico le recomendará dejar de tomar Preterax antes de quedar embarazada o desde que se diagnostique el embarazo.

No se aconseja el uso de Preterax al principio del embarazo y no debe ser administrado si está embarazada de más de 3 meses, ya que pudiera afectar gravemente a su niño.

Lactancia

Si está usted amamantando a su bebé, no debe tomar Preterax. Informe a su médico si está en periodo de lactancia o si está al comenzar una lactancia. Si usted está en periodo de lactancia no debe tomar Preterax. Consulte a su médico inmediatamente.

Deportistas:

Los deportistas deben ser informados de que Preterax contiene un principio activo (indapamida) que puede inducir una reacción positiva en las pruebas de control antidopaje.

Conducción y uso de máquinas:

Generalmente, Preterax no afecta a la vigilancia, pero reacciones individuales como las sensaciones de vértigo o de fatiga relacionadas con una disminución de la presión arterial pudieran aparecer en ciertos pacientes. Por tanto, su capacidad para conducir o usar maquinaria puede verse alterada.

Información importante sobre algunos de los componentes de Preterax:

Lactosa monohidratada. Si se le ha informado que presenta una intolerancia a algún tipo de azúcar, contacte a su médico antes de tomar este medicamento.

3. ¿Cómo tomar Preterax?

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

Si toma más Preterax del que debiera:

Si ingiere demasiados comprimidos, contacte inmediatamente con su médico o acuda al servicio de urgencias de su hospital más cercano. El síntoma más frecuente en caso de sobredosis es la disminución de la presión arterial. Si se produce una disminución de la presión arterial importante (síntomas como mareos o desmayo), puede resultar beneficioso acostarse con las piernas levantadas.


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

6468



Si olvidó tomar Preterax:

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

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Preterax:

Como el tratamiento para la hipertensión arterial es un tratamiento a largo plazo, debe hablar con su médico antes de dejar de tomar este medicamento.

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

- inflamación de la cara, los labios, la boca, la lengua o la garganta, dificultad respiratoria.
- fuertes mareos o desmayos.
- latidos del corazón anormalmente rápidos o irregulares.

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

- Frecuentemente (ocurrencia en menos de 1 utilizador por 10 pero más de 1 utilizador por 100): dolores de cabeza, aturdimiento, mareos, hormigueos, trastornos de la visión, acúfenos (sensaciones de ruidos en los oídos), aturdimiento debido a una baja de presión arterial, tos, falta de aire, trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal, alteración del gusto, sequedad de la boca, dispepsia o digestión difícil, diarrea, estreñimiento), reacciones alérgicas (como erupciones cutáneas, picores), calambres musculares, sensación de fatiga.
- Poco frecuentemente (ocurrencia en menos de 1 utilizador por 100 pero más de 1 utilizador por 1000): cambios de humor, trastornos del sueño, broncoespasmo (sensación de estrechamiento en el pecho, respiración ruidosa y corta), angioedema (síntomas como respiración sibilante, inflamación de la cara y de la lengua), urticaria, púrpura (puntos rojos en la piel), trastornos del riñón, impotencia, transpiración.
- Muy raramente (ocurrencia en menos de 1 utilizador por 10.000): confusión, trastornos cardiovasculares (latidos cardiacos irregulares, angina de pecho, ataque cardiaco), neumonía eosinofílica (una forma rara de neumonía), rinitis (nariz tupidada o flujo nasal), manifestaciones cutáneas graves como el eritema multiforme. Si sufre un lupus eritematoso sistémico (un tipo de enfermedad del colágeno) puede agravarse. También se han señalado casos de fotosensibilidad (modificación de la apariencia de la piel) después de una exposición al sol o a los UVA.
- Frecuencia no conocida (no se puede determinar a partir de los datos disponibles): malestar, latido cardíaco irregular que puede poner en peligro la vida ("torsades de pointes"), electrocardiograma anómalo, aumento de las enzimas hepáticas. Pueden aparecer trastornos del riñón, del hígado o del páncreas y modificaciones en los parámetros biológicos (análisis de sangre). Su médico puede prescribirle análisis

5

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

de sangre para controlar su estado. En casos de insuficiencia hepática (problemas de hígado), existe la posibilidad de aparición de encefalopatía hepática (trastornos neurológicos graves encontrados en casos de insuficiencia hepática severa).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico

5. Conservación de Preterax

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

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

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

6. Información adicional

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 47.504

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie - Francia

Representante e Importador:

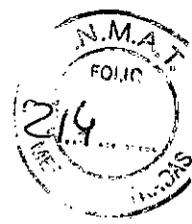
SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. Del Libertador 5926 - 8° Piso (C1428ARP) Capital Federal

Tel: 0800-777-SERVIER (7378437)

Directora Técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.

Última revisión: Fecha de aprobación de ANMAT.



6468

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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

COMPOSICIÓN:

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

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas..
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

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

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

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

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

1

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

6468



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

Si se le ha informado de una intolerancia a algún tipo de azúcar, contacte a su médico antes de tomar este medicamento.

No tome Preterax 5 mg:

- Si es alérgico al perindopril o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora, a la indapamida o a cualquier otra sulfonamida, o a cualquiera de los demás componentes de Preterax 5 mg.
- Si ha experimentado síntomas como respiración sibilante, inflamación repentina de la cara o lengua, picor intenso o erupciones cutáneas graves con algún tratamiento previo por IEC o si usted o si algún miembro de su familia ha tenido estos síntomas en cualquier otra circunstancia (angioedema).
- Si tiene diabetes o insuficiencia renal y le están tratando con un medicamento para bajar la presión arterial que contiene aliskiren,
- Si padece una enfermedad grave del hígado o sufre de encefalopatía hepática (trastornos neurológicos presentes en enfermedades del hígado).
- Si padece una enfermedad grave del riñón o si está recibiendo diálisis.
- Si tiene un nivel de potasio sanguíneo anormalmente bajo o elevado.
- Si se sospecha que pueda tener una insuficiencia cardíaca descompensada no tratada (retención substancial de líquidos, dificultad respiratoria).
- Si está embarazada ver "**Embarazo y lactancia**".
- Si está en periodo de lactancia.

Tenga especial cuidado con Preterax 5 mg

Informe a su médico antes de tomar Preterax 5 mg:

- Si padece estenosis aórtica (estrechamiento de la arteria principal que alimenta el corazón) o cardiomiopatía hipertrófica (enfermedad del músculo cardíaco) o estenosis de la arteria renal (estrechamiento de la arteria renal),
- Si padece de una enfermedad cardíaca o renal,
- Si padece de una enfermedad del hígado,
- Si sufre una enfermedad del colágeno (enfermedad de la piel) como un lupus eritematoso sistémico o escleroderma,
- Si padece aterosclerosis (estrechamiento de las arterias),
- Si padece hiperparatiroidismo (exceso de hormonas paratiroideas),
- Si padece de gota,
- Si es diabético,
- Si está siguiendo una dieta baja en sal o si utiliza un sustituto de la sal que contengan potasio,
- Si está tomando litio o diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, triamtereno) a la misma vez que Preterax 5 mg (ver "**Toma de otros medicamentos**").
- Si está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta (hipertensión):
 - un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA) (también conocidos como "sartanes" - por ejemplo, valsartán, telmisartán, irbesartán), en particular si sufre problemas renales relacionados con la diabetes
 - aliskiren.

2

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

6468



Puede que su médico le controle la función renal, la presión arterial y los niveles de electrolitos en la sangre (por ejemplo, potasio), a intervalos regulares. Ver también la información en la sección "No tome Preterax 5".

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

También informe a su médico si toma Preterax 5 mg y

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

Preterax 5 mg no debe administrarse a niños.

Se desaconseja el uso de este medicamento en pacientes con intolerancia a la galactosa, carencia de lactasa de Lapp o síndrome de malabsorción de glucosa o galactosa (enfermedades hereditarias raras).

Toma de otros medicamentos:

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

Debe evitar tomar Preterax 5 mg con:

- litio (utilizado para tratar la depresión).
- diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, triamtereno), sales de potasio.

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

- otros medicamentos para el tratamiento de la hipertensión arterial, incluyendo antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA), aliskiren (ver también la información en la sección "No tome Preterax 5" y "Tenga especial cuidado con Preterax 5"),
- procainamida (para el tratamiento del ritmo cardíaco irregular).
- alopurinol (para el tratamiento de la gota).
- terfenadina o astemizol (antihistamínicos para la rinitis alérgica primaveral o alergias).
- corticoesteroides utilizados para tratar diferentes trastornos incluyendo asma grave y artritis reumatoide.

3


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

6468



- latidos del corazón anormalmente rápidos o irregulares.

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

- Frecuentemente (ocurrencia en menos de 1 utilizador por 10 pero más de 1 utilizador por 100): dolores de cabeza, aturdimiento, mareos, hormigueos, trastornos de la visión, acúfenos (sensaciones de ruidos en los oídos), aturdimiento debido a una baja de presión arterial, tos, falta de aire, trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal, alteración del gusto, sequedad de la boca, dispepsia o digestión difícil, diarrea, estreñimiento), reacciones alérgicas (como erupciones cutáneas, picores), calambres musculares, sensación de fatiga.
- Poco frecuentemente (ocurrencia en menos de 1 utilizador por 100 pero más de 1 utilizador por 1000): cambios de humor, trastornos del sueño, broncoespasmo (sensación de estrechamiento en el pecho, respiración ruidosa y corta), angioedema (síntomas como respiración sibilante, inflamación de la cara y de la lengua), urticaria, púrpura (puntos rojos en la piel), trastornos del riñón, impotencia, transpiración.
- Muy raramente (ocurrencia en menos de 1 utilizador por 10.000): confusión, trastornos cardiovasculares (latidos cardíacos irregulares, angina de pecho, ataque cardíaco), neumonía eosinofílica (una forma rara de neumonía), rinitis (nariz tupidada o flujo nasal), manifestaciones cutáneas graves como el eritema multiforme. Si sufre un lupus eritematoso sistémico (un tipo de enfermedad del colágeno) puede agravarse. También se han señalado casos de fotosensibilidad (modificación de la apariencia de la piel) después de una exposición al sol o a los UVA.
- Frecuencia no conocida (no se puede determinar a partir de los datos disponibles): malestar, latido cardíaco irregular que puede poner en peligro la vida ("torsades de pointes"), electrocardiograma anómalo, aumento de las enzimas hepáticas.

Pueden aparecer trastornos del riñón, del hígado o del páncreas y modificaciones en los parámetros biológicos (análisis de sangre). Su médico puede prescribirle análisis de sangre para controlar su estado. En casos de insuficiencia hepática (problemas de hígado), existe la posibilidad de aparición de encefalopatía hepática (trastornos neurológicos graves encontrados en casos de insuficiencia hepática severa).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico

5. Conservación de Preterax 5 mg

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

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

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

6. Información Adicional

6

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