



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-6170-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 13 de Junio de 2018

Referencia: 1-0047-0000-000207-18-3

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000207-18-3 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 en el país por la firma SERVIER ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PRETERAX 10 – PERINDOPRIL - INDAPAMIDA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PERINDOPRIL ARGININA 10 mg (equivalente a 6,79 mg de Perindopril base) – INDAPAMIDA 2,5 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.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y 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 1°. – Autorízase a la firma LES LABORATOIRES SERVIER DE FRANCIA,

representada en el país por la firma SERVIER ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada PRETERAX 10 – PERINDOPRIL - INDAPAMIDA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PERINDOPRIL ARGININA 10 mg (equivalente a 6,79 mg de Perindopril base) – INDAPAMIDA 2,5 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-23335503-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-23335677-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 47.504, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-000207-18-3

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.06.13 09:44:04 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.06.13 09:44:06 -03'00'



Proyecto de prospecto

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

COMPOSICIÓN

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

INDICACIONES

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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

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

Mecanismo de acción farmacológica

Relacionado con Perindopril:

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

Sus efectos son:

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

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

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

Reduce el trabajo del corazón:

Nayla Sabbatella
M.N. 14723
Directora Técnica
Servier Argentina S.A.

IF-2018-23335503-APN-DERM#ANMAT

1 de 18

08A

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

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

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

Asimismo, también una mejora 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.

Características de la actividad antihipertensiva:

Relacionadas con Preterax 10:

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

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

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

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

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

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

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

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

Relacionadas con Perindopril:

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

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

Nayla Sabbatella
M.N. 14763

Directora Técnica
Servier Argentina S.A.

IF-2018-23335503-APN-DERM#ANMAT

2 de 18



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

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

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

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

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

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

Relacionadas con Indapamida:

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

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

Este medicamento reduce la hipertrofia ventricular izquierda.

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

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

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

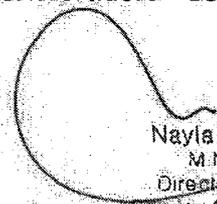
Datos de ensayos clínicos del bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

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

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

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

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



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

IF-2018-23335503-APN-DERM#ANMAT

3 de 18



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

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

Población pediátrica

No existen datos disponibles con Preterax 10 mg en niños.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Relacionadas con Preterax 10:

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

Relacionadas con Perindopril:

Absorción y disponibilidad:

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

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

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es del 20 %, principalmente a la enzima convertidora de angiotensina, pero depende de la concentración.

Biotransformación

El perindopril es un profármaco. El 27% de la dosis administrada de perindopril alcanza la circulación sanguínea como 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.

Eliminación

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. 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.

Nayla Sabbatella
M.N. 14763

IF-2018-23335503-APN-DE#ANMAT
Servidor Argentina S.A.
4 de 18



Linealidad/no linealidad

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

En caso de diálisis

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

Cirrosis

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

Relacionadas con Indapamida:

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 pareció aumentar los efectos tóxicos maternos en la rata (con relación al perindopril).

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

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

Relacionados con Perindopril:

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

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

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

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

Relacionados con Indapamida:

A altas dosis administradas oralmente a diferentes especies animales (40 a 8000 veces la dosis terapéutica) se ha observado una exacerbación de las propiedades diuréticas de la indapamida. Los síntomas principales de envenenamiento durante

Navla Szabotella

M. 14763

Directora Técnica

Serviar Argentina S.A.

IF-2018-23335503-APN-DERM#ANMAT

5 de 18



los estudios de toxicidad aguda con indapamida intravenosa o intraperitoneal se relacionaron con la acción farmacológica de la indapamida, por ejemplo bradipnea y vasodilatación periférica.

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral. Posología según indicación médica.

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

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

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

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

NIÑOS Y ADOLESCENTES

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

CONTRAINDICACIONES

Relacionadas con PRETERAX 10:

Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes.

Insuficiencia renal: en caso de insuficiencia renal moderada y grave (aclaramiento de la creatinina < 60 ml/min).

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

Pacientes dializados.

Pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada no tratada.

Relacionadas con Perindopril:

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

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

Angioedema idiopático / hereditario.

Segundo y tercer trimestres de embarazo.

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

Relacionadas con Indapamida:

Hipersensibilidad a indapamida o a cualquier otra sulfonamida.

Encefalopatía hepática.

Insuficiencia hepática grave.

Hipopotasemia.

Cómo regla general, es desaconsejable utilizar este medicamento en combinación con fármacos antiarrítmicos que produzcan torsión de punta.

Lactancia.

ADVERTENCIAS

Nayla Sabbatella
M.N. 14763
IF-2018-23335503-AR-DEMA#ANMAT
Servier Argentina S.A.



Comunes al Perindopril y a la Indapamida

Litio:

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

Relacionadas con Perindopril:

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

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

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

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

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

Neutropenia / agranulocitosis/trombocitopenia/anemia:

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

Hipersensibilidad / edema angioneurótico:

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

El angioedema asociado a un edema de laringe puede ser fatal. Cuando afecta la lengua, la glotis o la laringe puede producirse una obstrucción de las vías

Nayla Sabbatella
M.N. 14763
IF-2018-23335503-APN-**DERMATANMAT**
Servicio Argentina S.A.



respiratorias; debe administrarse rápidamente una inyección subcutánea de adrenalina (0,3 ml a 0,5 ml), y aplicar otras medidas adecuadas que liberen las vías respiratorias.

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

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

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

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

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

Reacciones anafilácticas durante desensibilización:

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

Reacciones anafilactoides durante la aféresis LDL:

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

Pacientes con hemodiálisis:

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

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

Relacionadas con Indapamida:

Encefalopatía hepática:

Nayla Sabbatella
M.A. 14763
Directora Técnica
Servicio de Atención al Paciente S.A.



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

Fotosensibilidad:

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

PRECAUCIONES DE EMPLEO

Comunes al Perindopril y a la Indapamida

Insuficiencia renal:

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

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

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

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

Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico:

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

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

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

Potasemia:

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

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

Lactosa: Este medicamento contiene lactosa, no debe administrarse a pacientes con galactosemia congénita, mala absorción de glucosa-galactosa, o insuficiencia de Lapp lactasa.

Relacionadas con Perindopril:

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

Niños y adolescentes:

IF-2018-23335503-APN-DERM/ANMAT
Nuvia Sabatini
M.N. 14763
Diseño Técnico
Servier Argentina S.A.



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

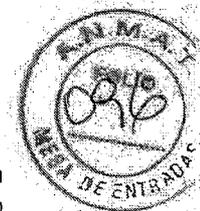
Los niveles de glucemia deben ser controlados durante el primer mes de tratamiento con un inhibidor de la IECA (Ver "Interacciones medicamentosas").

Diferencias étnicas:

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

Intervención quirúrgica:

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



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

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

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

Relacionadas con indapamida:

Equilibrio hidroelectrolítico:

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

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

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

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

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

Si se detecta una hipopotasemia, debe corregirse.

Nayla Sabbatella
M.A.
IF-2018-23335503-APN-DE RMI/ANMAT
Directora Técnica
Servicio de Entrada S.A.



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.

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

Función renal y diuréticos:

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

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

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

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

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

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

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

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

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

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Comunes al perindopril y la indapamida

Asociaciones desaconsejadas:

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

Asociaciones que requieren precauciones especiales de empleo:

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

Antiinflamatorios no esteroideos (incluido ácido acetilsalicílico a altas dosis): cuando los IECAs se administran simultáneamente con antiinflamatorios no esteroideos (es

IF-2018-23335503-APN-DERIVADO/ANMAT

14 de 18
Dirección Técnica
Buenos Aires, Argentina S. S.



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

Asociaciones a tener en cuenta:

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

Relacionadas con Perindopril:

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

Medicamentos inductores de hiperpotasemia

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

Uso concomitante contraindicado:

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

Asociaciones desaconsejadas:

Aliskirén: en pacientes que no presentan diabetes o insuficiencia renal, riesgo de hiperpotasemia, empeoramiento de la función renal y aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular (ver sección 4.4).

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

IF-2018-23335503-APN-DEB#ANMAT

M.N. 4363
Directora Técnica
Servier Argentina S.A.



individualmente con monitorización estrecha de la función renal, niveles de potasio y tensión arterial (ver sección 4.4).

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

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

Asociaciones que requieren una precaución especial de empleo:

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

- Diuréticos no ahorradores de potasio: los pacientes que están tomando diuréticos, y especialmente aquellos que presentan hipovolemia y/o hiponatremia, pueden experimentar una reducción excesiva de la tensión arterial después del inicio del tratamiento con inhibidores de la ECA. La posibilidad de efectos hipotensores puede reducirse suspendiendo el diurético, aumentando la volemia o el aporte de sales antes de iniciar el tratamiento con dosis bajas y progresivas de perindopril.

En hipertensión arterial, cuando un tratamiento previo con diuréticos puede haber ocasionado hipovolemia/ hiponatremia, o se debe interrumpir el diurético antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor de la ECA, en cuyo caso, se podrá posteriormente readministrar un diurético no ahorrador de potasio; o se debe iniciar el tratamiento con el inhibidor de la ECA con una dosis baja e ir aumentándola progresivamente.

En insuficiencia cardíaca congestiva tratada con diuréticos, el inhibidor de la ECA debe iniciarse a una dosis muy baja, y si es posible después de reducir la dosis del diurético no ahorrador de potasio asociado.

En todos los casos, la función renal (niveles de creatinina) se debe monitorizar durante las primeras semanas del tratamiento con el inhibidor de la ECA.

- Diuréticos ahorradores de potasio (eplerenona, espironolactona): con eplerenona o espironolactona a dosis entre 12,5 mg a 50 mg por día y con dosis bajas de inhibidores de la ECA:

En el tratamiento de insuficiencia cardíaca de clase II o IV (NYHA) con una fracción de eyección < 40 %, y previamente tratada con inhibidores de la ECA y diuréticos del asa, riesgo de hiperpotasemia, potencialmente letal, especialmente en caso de incumplimiento de las recomendaciones de prescripción en esta asociación.

Antes de iniciar la asociación, comprobar la ausencia de hiperpotasemia e insuficiencia renal.

Se recomienda una estrecha supervisión de la potasemia y la creatinemia en el primer mes de tratamiento una vez a la semana al principio y, después mensualmente.

Nayla Sabbatella
M.N. 4783
Directora Técnica
Garnier Argentina S.A.

IF-2018-23335503-APN-DERM#ANMAT

14 de 18



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

Asociaciones a tener en cuenta:

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

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

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

- **Gliptinas (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina vildagliptina):** aumento del riesgo de angioedema, debido al descenso de la actividad de la dipeptidil peptidasa IV (DDP-IV) por la gliptina en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores de la ECA.
- **Simpaticomiméticos:** los simpaticomiméticos pueden disminuir los efectos antihipertensivos de los IECA.

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

Relacionadas con Indapamida:

Asociaciones que requieren precauciones especiales de empleo:

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

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

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

Asociaciones a tener en cuenta:

- **Diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, espironolactona, triamtereno):** mientras que las asociaciones racionales son útiles en algunos

Navla Sabbatella
M.N. 4763
Técnica
IF-2018-23335503-APN-DEMIANMA
Servicio Argentino
15 de 18



pacientes, aún puede producirse hipopotasemia (especialmente en pacientes con insuficiencia renal o diabetes) o hiperpotasemia. Debe controlarse la potasemia y el ECG y, si fuera necesario, adaptar el tratamiento.

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

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

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

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

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

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

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

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

Embarazo:

Asociado con perindopril:

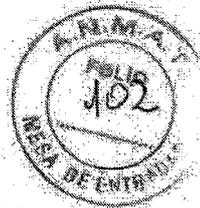
El uso de IECAs no está recomendado durante el primer trimestre del embarazo. El uso de IECAs está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres del embarazo.

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

Se sabe que la exposición a IECAs durante el segundo y tercer trimestres del embarazo induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia).

Se recomienda una exploración ecográfica de la función renal y del cráneo si se ha producido una exposición a IECAs desde el segundo trimestre del embarazo.

Nayla Sabbatella
M. N. 14763
Directora Técnica
A.N.M.A.T.
IF-2018-23335503-APN-DE...
16 de 18



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

Relacionado a la indapamida

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

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

LACTANCIA

Preterax está contraindicado durante la lactancia.

Asociado con perindopril:

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

Asociado con indapamida:

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

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

La indapamida está contraindicada durante la lactancia.

Fertilidad

Comunes a perindopril e indapamida

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

EFECTOS 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.

Nayla Sabbatella
M.N. 14763
IF-2018-23335503-APN-DERVA/ANMAT
Servicio Argentina S.A.
17 de 18



REACCIONES ADVERSAS

a. Resumen del perfil de seguridad

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

Las reacciones adversas observadas más frecuentes notificadas son:

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

a. Listado tabulado de reacciones adversas

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

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Perindopril	Indapamida
Infecciones e infestaciones	Rinitis	Muy rara	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Eosinofilia	Poco frecuente*	-
	Agranulocitosis	Muy rara	Muy rara
	Anemia aplásica	-	Muy rara
	Pancitopenia	Muy rara	-
	Leucopenia	Muy rara	Muy rara
	Neutropenia	Muy rara	-
	Anemia hemolítica	Muy rara	Muy rara
Trastornos del sistema inmunológico	Trombocitopenia	Muy rara	Muy rara
	Hipersensibilidad (reacciones mayoritariamente dermatológicas, en pacientes con una predisposición a reacciones alérgicas y asmáticas)	-	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia	Poco frecuente*	-
	Hiperpotasemia, que reverte con la suspensión del tratamiento	Poco frecuente*	-
	Hiponatremia	Poco frecuente*	Frecuencia no conocida

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

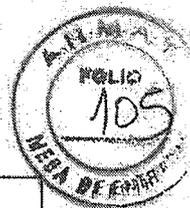
IF-2018-23335503-APN-DERM#ANMAT

18 de 18



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Perindopril	Indapamida
	Hipercalcemia	-	Muy rara
	Reducción de potasio con hipopotasemia, especialmente grave en ciertas poblaciones con alto riesgo	-	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Alteraciones del humor	Poco frecuente	-
	Alteraciones del sueño	Poco frecuente	-
	Confusión	Muy rara	-
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Frecuente	-
	Cefalea	Frecuente	Rara
	Parestesia	Frecuente	Rara
	Disgeusia	Frecuente	-
	Somnolencia	Poco frecuente*	-
	Síncope	Poco frecuente*	Frecuencia no conocida
	Ictus posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo	Muy rara	-
	Posibilidad de aparición de encefalopatía hepática en caso de insuficiencia hepática	-	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Alteraciones visuales	Frecuente	Frecuencia no conocida
	Miopía	-	Frecuencia no conocida
	Visión borrosa	-	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Frecuente	Rara
	Acúfenos	Frecuente	-
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Poco frecuente*	-
	Taquicardia	Poco frecuente*	-
	Angina de pecho	Muy rara	-
	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	Muy rara	Muy rara
	Infarto de miocardio, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en los pacientes de alto riesgo	Muy rara	-

Nayla Sabbatella
 M.N. 4763
 Dirección Técnica
 Servicio Argentin
 IF-2018-23335503-APN-DERMA/ANMAT
 19 de 18



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Perindopril	Indapamida
	"Torsade de pointes" (potencialmente fatal)	-	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Hipotensión (y efectos relacionados con la hipotensión)	Frecuente	Muy rara
	Vasculitis	Poco frecuente*	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Frecuente	-
	Disnea	Frecuente	-
	Broncoespasmo	Poco frecuente	-
	Neumonía eosinofílica	Muy rara	-
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Frecuente	-
	Estreñimiento	Frecuente	Rara
	Diarrea	Frecuente	-
	Dispepsia	Frecuente	-
	Náuseas	Frecuente	Rara
	Vómitos	Frecuente	Poco frecuente
	Sequedad de boca	Poco frecuente	Rara
Trastornos hepatobiliares	Pancreatitis	Muy rara	Muy rara
	Hepatitis	Muy rara	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	Función hepática anormal	-	Muy rara
	Prurito	Frecuente	-
	Erupción	Frecuente	-
	Erupciones maculopapulares	-	Frecuente
	Urticaria	Poco frecuente	Muy rara
	Angioedema	Poco frecuente	Muy rara
	Purpura	-	Poco frecuente
	Hiperhidrosis	Poco frecuente	-
	Reacciones de fotosensibilidad	Poco frecuente*	Frecuencia no conocida
	Pemfigoide	Poco frecuente*	-
	Empeoramiento de la psoriasis	Rara *	-
	Eritema multiforme	Muy rara	-
	Necrólisis epidérmica tóxica	-	Muy rara
	Síndrome Stevens-Johnson	-	Muy rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares	Frecuente	-
	Posible empeoramiento de un lupus eritematoso diseminado ya establecido	-	Frecuencia no conocida
	Artralgia	Poco frecuente*	-

Nayla Sabatella
M.V. 4763
Directora técnica

IF-2018-23335503-APN-DEMA-ANMAT

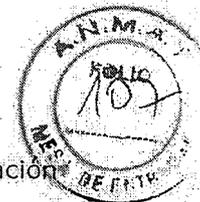
Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Perindopril	Indapamida
	Mialgia	Poco frecuente*	-
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal	Poco frecuente	-
	Insuficiencia renal aguda	Muy rara	Muy rara
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	Poco frecuente	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Frecuente	-
	Dolor torácico	Poco frecuente*	-
	Malestar general	Poco frecuente*	-
	Edema periférico	Poco frecuente*	-
	Pirexia	Poco frecuente*	-
	Fatiga	-	Rara
Exploraciones complementarias	Urea elevada en sangre	Poco frecuente*	-
	Creatinina elevada en sangre	Poco frecuente*	-
	Bilirrubina elevada en sangre	Rara	-
	Enzimas hepáticas aumentadas	Rara	Frecuencia no conocida
	Disminución de la hemoglobina y disminución del hematocrito	Muy rara	-
	Glucemia aumentada	-	Frecuencia no conocida
	Uricemia aumentada	-	Frecuencia no conocida
	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado	-	Frecuencia no conocida
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Caída	Poco frecuente*	-

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

Nayla Sabbatella
M.N. 14753
IF-2018-23335503-APN-DERMA/ANMAT
Servidor Argentina S.A.
21 de 18



notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de notificación nacional.

SOBREDOSIS

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

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.

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

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

PRESENTACIONES

Envases de 30 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

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

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 47504.

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

Representante e importador: SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. del Libertador 5930 8° Piso (C1428AR) Capital Federal.

Tel: 0800-777-SERVIER (7378437)

Directora Técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.

Versión: Fecha aprobación ANMAT

Nayla Sabbatella
IF-2018-23335503-APN-DERM#ANMAT
Directora Técnica
22 de 18
Servier Argentina S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-23335503-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 17 de Mayo de 2018

Referencia: prospectos 207-18-3 Certif 47504

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.05.17 12:50:11 -03'00'

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.17 12:50:12 -03'00'



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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

COMPOSICIÓN:

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

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

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

¿Qué es PRETERAX 10?

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

¿Para qué se utiliza PRETERAX 10?

Perindopril pertenece al grupo de medicamentos denominados inhibidores de la ECA (enzima convertidora de angiotensina). Actúan ensanchando los vasos sanguíneos, por lo que su corazón bombeará sangre más fácilmente a través de ellos. Indapamida es un diurético. Los diuréticos aumentan la cantidad de orina producida por los riñones. Sin embargo, indapamida es diferente de otros diuréticos, ya que sólo produce un leve aumento en la cantidad de orina formada. Cada uno de los principios activos

IF-2018-23335677-ARN-DEMA#ANMAT

M.N. 1763

Dirección Técnica

Harvier Argentina S.A.



disminuye la tensión arterial y actúan de manera conjunta para controlar su tensión arterial.

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

No tome PRETERAX 10:

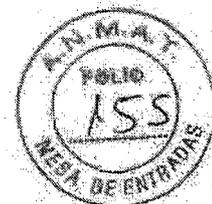
- si es alérgico al perindopril o a cualquier otro inhibidor de la ECA, a la indapamida o a cualquier otra sulfonamida, o a cualquiera de los demás componentes de PRETERAX 10,
- si ha experimentado síntomas como respiración con pitos, inflamación de la cara o lengua, picor intenso o erupciones cutáneas graves con algún tratamiento previo con inhibidores de la ECA, o si usted o algún miembro de su familia ha tenido estos síntomas en cualquier otra circunstancia (un trastorno denominado angioedema),
- si tiene diabetes o insuficiencia renal y le están tratando con un medicamento para bajar la presión arterial que contiene aliskirén,
- si padece una enfermedad grave del hígado o sufre una afección denominada encefalopatía hepática (enfermedad degenerativa del cerebro),
- si padece una enfermedad grave de riñón o si está recibiendo diálisis,
- si tiene bajas o altas concentraciones de potasio en sangre,
- si sospecha que pueda tener una insuficiencia cardíaca descompensada no tratada (retención grave de líquidos, dificultad respiratoria),
- si está embarazada de más de 3 meses (ver "Embarazo y lactancia"),
- si está en periodo de lactancia.

Tenga especial cuidado con PRETERAX 10:

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

- si padece estenosis aórtica (estrechamiento del principal vaso sanguíneo que sale del corazón) o cardiomiopatía hipertrófica (enfermedad del músculo del corazón) o estenosis de la arteria renal (estrechamiento de la arteria que lleva sangre al riñón),
- si padece insuficiencia cardíaca o cualquier otro problema de corazón,
- si padece problemas de riñón
- si padece problemas de hígado,
- si sufre una enfermedad del colágeno (enfermedad de la piel) como un lupus eritematoso sistémico o escleroderma,
- si padece aterosclerosis (endurecimiento de las arterias),
- si padece hiperparatiroidismo (hiperactividad de la glándula paratiroidea),
- si tiene gota,
- si tiene diabetes,
- si está siguiendo una dieta baja en sal o está utilizando sustitutos de la sal que contengan potasio,
- si está tomando litio o diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, triamtereno) o suplementos de potasio, ya que debe evitarse el uso simultáneo con PRETERAX 10mg, (ver "Uso de otros medicamentos").
- si es un paciente de edad avanzada,
- si ha tenido reacciones de fotosensibilidad,
- si tiene reacciones alérgicas graves con inflamación de la cara, labios, boca, lengua o garganta que pueden causar dificultad al tragar o respirar (angioedema). Esto puede aparecer en cualquier momento durante el tratamiento. Si usted desarrolla estos síntomas, interrumpa el tratamiento y contacte con su médico inmediatamente.
- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta (hipertensión):
 - un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA) (también conocidos como "sartanes" - por ejemplo, valsartán, telmisartán, irbesartán), en particular si sufre problemas renales relacionados con la diabetes

Carolina Sanbatella
IF-2018-23335677-APN-DEMA-ANMAT
Directora Técnica
Biotec Argentina S.A.



- aliskirén.

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

Ver también la información bajo el título "No tome PRETERAX 10".

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

Angioedema

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

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

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

- si va a someterse a anestesia y/o cirugía,
- si ha sufrido recientemente diarrea o vómitos, o está deshidratado,
- si va a someterse a diálisis o a una aféresis de LDL (eliminación del colesterol de su sangre mediante una máquina),
- si va a recibir un tratamiento de desensibilización para reducir los efectos alérgicos a las picaduras de abejas o avispas,
- si va a someterse a alguna prueba médica que requiera inyectar un agente de contraste yodado (una sustancia que permite que órganos como el riñón o el estómago sean visibles con rayos-X).
- si tiene alteraciones en su visión o dolor en uno de sus ojos mientras toma Preterax 10mg. Esto puede ser un signo de que usted está desarrollando glaucoma, un aumento de la presión en su(s) ojo(s). Debe interrumpir el tratamiento con Preterax 10mg y buscar atención médica.

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

Niños y adolescentes

PRETERAX 10, no debe administrarse a niños ni adolescentes.

Uso de otros medicamentos

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

Debe evitar tomar PRETERAX 10 con:

- litio (utilizado para tratar la manía o la depresión),

Navia Sabatella
IF-2018-23335677-APN-DEMA#ANMAT
Directora Técnica
Argentina S.A.



- aliskirén (medicamento utilizado para tratar la hipertensión) si usted no padece diabetes ni problemas de riñón,
- diuréticos ahorradores de potasio (por ej., triamtereno, amilorida), sales de potasio.
- estramustina (utilizado en el tratamiento del cáncer),
- otros fármacos utilizados para el tratamiento de la presión arterial alta: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina.

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

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

- otros medicamentos para el tratamiento de la hipertensión arterial, incluyendo antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA), aliskirén (ver también la información bajo los títulos "No tome PRETERAX 10" y "Advertencias y Precauciones") o diuréticos (medicamentos que aumentan la cantidad de orina producida por los riñones), fármacos ahorradores de potasio utilizados en el tratamiento de insuficiencia cardíaca: eplerenona y espironolactona a dosis entre 12,5 mg y 50 mg al día,
- medicamentos que son utilizados de forma frecuente para el tratamiento de la diarrea (racecadotril) o para prevenir el rechazo del trasplante de órganos (sirolimus, everolimus, temsirolimus y otros medicamentos pertenecientes a la clase llamada "inhibidores de mTor"). Ver sección "Advertencias y precauciones",
- medicamentos anestésicos,
- agente de contraste yodado,
- moxifloxacino, esparfloxacino (antibióticos: medicamentos utilizados para tratar infecciones),
- metadona (utilizado para el tratamiento de la adicción),
- procainamida (para el tratamiento del ritmo cardíaco irregular),
- alopurinol (para el tratamiento de la gota),
- mizolastina, terfenadina o astemizol (antihistamínicos para la rinitis alérgica primaveral o alergias)
- corticoesteroides utilizados para tratar diferentes trastornos incluyendo asma grave y artritis reumatoide,
- inmunosupresores utilizados para el tratamiento de trastornos autoinmunes o después de un trasplante para evitar un rechazo (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus),
- eritromicina inyectable (un antibiótico),
- halofantrina (utilizado para tratar algunos tipos de malaria),
- pentamidina (utilizado para el tratamiento de la neumonía),
- vincamina (utilizado para el tratamiento de alteraciones cognitivas sintomáticas en pacientes de edad avanzada incluyendo pérdida de memoria),
- bepridil (utilizado para el tratamiento de angina de pecho),
- sultoprida (para el tratamiento de las psicosis),
- medicamentos para trastornos del ritmo cardíaco (por ejemplo, quinidina, hidroquinidina, disopiramida, amiodarona, sotalol),
- cisaprida, difemanilo (utilizados para el tratamiento de problemas gastrointestinales),
- digoxina o otros glucósidos cardíacos (para el tratamiento de problemas de corazón),
- baclofeno (para el tratamiento de la rigidez muscular que sucede en enfermedades tales como la esclerosis múltiple),
- medicamentos para el tratamiento de la diabetes tales como la insulina o metformina,
- calcio, incluyendo suplementos del calcio,

ANMAT
MIN 14783
Directora Técnica
Argentina S.A.
IF-2018-23335677-APN-DERM#ANMAT



- laxantes estimulantes (por ejemplo, sen),
- antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, ibuprofeno) o dosis altas de salicilatos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico),
- anfotericina B inyectable (para el tratamiento de enfermedades graves por hongos),
- medicamentos para tratar problemas mentales tales como depresión, ansiedad, esquizofrenia (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos, neurolepticos),
- tetracosactida (para el tratamiento de la enfermedad de Crohn),
- trimetoprima (para el tratamiento de infecciones),
- vasodilatadores incluyendo nitratos (medicamentos para hacer los vasos sanguíneos más anchos),
- heparina (medicamentos que se utilizan para fluidificar la sangre),
- medicamentos utilizados para el tratamiento de la tensión arterial baja, shock o asma (por ejemplo, efedrina, noradrenalina o adrenalina).

Alimentos y bebidas:

Es preferible tomar PRETERAX 10, antes de una comida.

Embarazo y lactancia

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

Embarazo

Debe informar a su médico si cree que está o podría quedarse embarazada.

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

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

Lactancia

Informe a su médico si está en periodo de lactancia o va a comenzar la lactancia.

PRETERAX 10, está contraindicado para madres en periodo de lactancia, y su médico puede elegir otro tratamiento para usted si desea dar de mamar a su hijo, especialmente si su bebé es recién nacido o prematuro.

Consulte con su médico inmediatamente.

Conducción y uso de máquinas

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

Información importante sobre algunos de los componentes de PRETERAX 10

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

3. ¿Cómo tomar Preterax 10?

Siga exactamente las instrucciones de administración de PRETERAX 10, indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas. La dosis normal es 1 comprimido diario. Su médico puede decidir aumentar la dosis a 2 comprimidos al día o modificar la dosis si usted padece una insuficiencia renal. PRETERAX 10, es para administración oral. Tome su

Nota: No se debe utilizar
M.N. 14763

Directora Técnica

IF-2018-23835677-APN-DEMA-ANMAT



comprimido preferentemente por la mañana y antes del desayuno. Trague el comprimido entero con la ayuda de un vaso de agua.
La ranura no debe utilizarse para fraccionar el comprimido.

Si toma más PRETERAX 10 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 tensión arterial. Si se produce una disminución de la tensión arterial importante (síntomas como mareos o desmayo), puede ayudar acostarse con las piernas levantadas.

Si olvidó tomar PRETERAX 10

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

Si interrumpe el tratamiento con PRETERAX 10

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

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

Nayla Seibatella
M. N. 14763
Ingeniera Técnica

IF-2018-23335677-APN-DEPM/AQ/ANMAT



- enfermedad del cerebro causada por una enfermedad del hígado (encefalopatía hepática) (Frecuencia no conocida).

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

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

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

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

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

- Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas): Empeoramiento de la psoriasis, cambios en los resultados analíticos: aumento del nivel de enzimas hepáticas, nivel alto de bilirrubina sérica, fatiga.

- Muy raras (menos de 1/10 000): confusión, trastornos cardiovasculares (latido cardíaco irregular, angina de pecho, infarto de miocardio), neumonía eosinofílica (un tipo raro de neumonía), rinitis (nariz congestionada o con moqueo), problemas graves de riñón, cambio en los valores sanguíneos como descenso del número de células blancas y rojas sanguíneas, descenso de la hemoglobina, descenso en el número de plaquetas, aumento de los niveles de calcio en sangre, función anormal del hígado.

- Frecuencia no conocida (no puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles): Trazado anormal del ECG cardíaco, cambios en los parámetros sanguíneos: niveles bajos de potasio, niveles altos de ácido úrico y de azúcar en la sangre, cortedad de la vista (miopía), visión borrosa, alteraciones visuales. Si sufre un lupus eritematoso sistémico (un tipo de enfermedad del colágeno)

Pueden aparecer trastornos de la sangre, riñón, hígado o páncreas y cambios en los resultados analíticos (análisis de sangre). Su médico puede necesitar prescribirle análisis de sangre para controlar su estado.

Comunicación de efectos adversos

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

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

5. Conservación de Preterax 10

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

ANMAT
N.º 14763
IF-2018-23335677-APN-DERM#ANMAT
Servidor Argentina S.A.



No utilice Preterax 10 después de la fecha de caducidad que aparece en envase.
Conservar a temperatura entre 15° C a 30° C y en su envase original perfectamente cerrado.

6. Información Adicional

Aspecto de Preterax 10:

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 47504

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie - Francia

Representante e Importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. Del Libertador 5930 Piso 8 - (C1428ARP) Capital Federal

Tel: 0800-777-SERVIER (7378437)

Directora Técnica: Nayla Sabbatella (Farmacéutica)

Última revisión: Fecha de aprobación por la ANMAT.

Nayla Sabbatella
M.N. 14783
IF-2018-23335677-APN-DERMIAS-ANMAT
Servier Argentina S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-23335677-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 17 de Mayo de 2018

Referencia: inf pacientes 207-18-3 Certif 47504

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.05.17 12:50:36 -03'00'

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.17 12:50:37 -03'00'