



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

Disposición

Número: DI-2018-6404-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 21 de Junio de 2018

Referencia: 1-0047-0000-000208-18-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000208-18-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma **SERVIER ARGENTINA S.A.**, solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada: **PRETERAX / PERINDOPRIL – INDAPAMIDA, PRETERAX 5 / PERINDOPRIL - INDAPAMIDA**, forma farmacéutica y concentración: **COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PERINDOPRIL ARGININA 2,5 mg** (correspondiente a perindopril base 1,6975 mg) – **INDAPAMIDA 0,625 mg, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PERINDOPRIL ARGININA 5 mg** (correspondiente a perindopril base 3,395 mg) – **INDAPAMIDA 1,25 mg**, autorizado por el Certificado N° 47.504.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 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°.- Autorízanse los proyectos de prospectos obrantes en el documento IF-2018-24273349-APN-DERM#ANMAT, IF-2018-24273181-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrantes en el documento IF-2018-24273642-APN-DERM#ANMAT, IF-2018-24273485-APN-DERM#ANMAT; para la Especialidad Medicinal denominada: PRETERAX / PERINDOPRIL – INDAPAMIDA, PRETERAX 5 / PERINDOPRIL - INDAPAMIDA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PERINDOPRIL ARGININA 2,5 mg (correspondiente a perindopril base 1,6975 mg) – INDAPAMIDA 0,625 mg, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PERINDOPRIL ARGININA 5 mg (correspondiente a perindopril base 3,395 mg) – INDAPAMIDA 1,25 mg, propiedad de la firma SERVIER ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

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

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

Expediente N° 1-0047-0000-000208-18-7

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.06.21 09:21:29 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, o=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUT
3071517564
Date: 2018.06.21 09:21:31 -03'00'



Proyecto de Prospecto

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

COMPOSICIÓN

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

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

INDICACIONES

Hipertensión arterial esencial.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Relacionado con Preterax:

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

Relacionado con Perindopril:

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

Sus efectos son:

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

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

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

Reduce el trabajo del corazón:

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

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

- una disminución de las presiones de llenado de ambos ventrículos,

IF-2018-24273349-APN-DEMANMAT
Servier Argentina S.A.
Nayla Schbatella
D.N. 1263
Directora de MANMAT



- disminución de las resistencias vasculares periféricas totales,
 - un aumento del gasto cardíaco y una mejoría del índice cardíaco,
 - un incremento del flujo sanguíneo regional en el músculo.
- Asimismo, también una mejoría en las pruebas de esfuerzo.

Relacionado con Indapamida:

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

Efectos farmacodinámicos:

Relacionados con el Preterax:

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

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

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

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

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

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

Relacionados con Perindopril:

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

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

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

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

IF-2018-24273349-APN, DERM, ANMAT

Nayla Sabbatella
Directora Técnica
Servier Argentina S.A.



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

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

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

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

Relacionados con Indapamida:

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

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

Este medicamento reduce la hipertrofia ventricular izquierda.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

IF-2018-24273349-APN-~~DERM~~ANMAT
Directora Ejecutiva
Servier Argentina S.A.



frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskiren que en el de placebo.

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

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Relacionadas con Preterax:

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

Relacionadas con Perindopril:

Absorción y biodisponibilidad

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

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

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

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.

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 (clearance de creatinina).

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

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

Relacionadas con la Indapamida:

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.

IF-2018-24273349-APN-DEMA#ANMAT

Nayla Sabbatella
M.N. 14763
Directora de Marketing
Servier Argentina S.A.



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

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral. Posología según indicación médica.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CONTRAINDICACIONES

Relacionadas con Preterax:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes dializados.
- Pacientes con insuficiencia 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 con medicamentos con aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver "Interacciones medicamentosas" y "Propiedades Farmacodinámicas").

Relacionadas con Indapamida:

- Hipersensibilidad a Indapamida o a cualquier otra sulfonamida.
- Insuficiencia renal grave (clearance de creatinina por debajo de 30 ml/min.).
- Encefalopatía hepática.
- Insuficiencia hepática grave.

Nayla Sabbatella
M.N. 14763
IF-2018-24273349-APN-DEMA-MAT
Servier Argentina S.A.



- Hipopotasemia.
- Como regla general, es desaconsejable utilizar este medicamento en combinación con fármacos antiarrítmicos que produzcan torsión de punta.
- Lactancia.

ADVERTENCIAS

Relacionadas a Preterax:

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

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

Relacionadas con Perindopril:

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

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

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

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

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

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

Neutropenia/agranulocitosis/trombocitopenia/anemia:

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

Hipersensibilidad /Angioedemas:

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

IF-2018-24273349-APN-DEPAM#ANMAT
Servier Argentina 6



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

IF-2018-24273349-APN-DEPM#ANMAT
Nevia Sgarbatta
Directora Técnica
Servier Argentina S.A.



alternativo comenzado si necesario (ver "Contraindicaciones" y "Fertilidad, Embarazo y Lactancia").

Relacionadas con Indapamida:

Encefalopatía hepática

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

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

PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Común a perindopril e indapamida

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

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

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

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

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

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

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

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

Excipientes con efecto notorio

Este medicamento contiene Lactosa. Se desaconseja su administración a pacientes con intolerancia a la galactosa, carencia de lactasa de Lapp o síndrome de malabsorción de glucosa o galactosa (enfermedades hereditarias raras).

Relacionadas con Perindopril:

Tos: Se ha descrito una tos seca al usar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Ésta se caracteriza por su persistencia, así como por su desaparición al

IF-2018-24273349-APN-DEMA-ANMAT
Servicio Argentino



suspender el tratamiento. Si aparece este síntoma, se debe tener en cuenta la etiología iatrogénica. En el caso en que la prescripción de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina sea indispensable, se considerará la continuación del tratamiento.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Particularidades étnicas: Al igual que los otros IECA, el Perindopril es aparentemente menos eficaz sobre la disminución de la presión arterial en los pacientes de raza negra

IF-2018-24273349-LAPN-DERM#ANMAT
Directora Técnica
Serviar Argentina S.A.



que en los de otra raza, probablemente debido a una frecuencia más elevada de estados de renina bajos en la población de raza negra.

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

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

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

Hiperpotasemia: Se han observado elevaciones de la potasemia en algunos pacientes tratados con IECA, incluido el Perindopril. Los factores de riesgo de la hiperpotasemia son una insuficiencia renal, una degradación de la función renal, la edad (> 70 años), la diabetes, los eventos intercurrentes como la deshidratación, descompensación cardiaca aguda, acidosis metabólica, utilización concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo: espironolactona, eplerenona, triamtireno, amilorida), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio o la administración de otros tratamiento que aumentan la potasemia (por ejemplo: heparina), otros inhibidores de ECA, antagonistas de la angiotensina II, ácido acetilsalicílico ≥ 3 g/día, inhibidores de la COX-2 y AINES no selectivos, agentes inmunosupresores tales como ciclosporina o tacrolimus, trimetoprima). El uso de suplementos de potasio, de diuréticos ahorradores de potasio o de sucedáneos de la sal que contienen potasio, en particular en pacientes con una función renal alterada, puede provocar una elevación significativa de la potasemia. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, a veces fatales. Si el uso concomitante de los agentes mencionados anteriormente es considerado necesario, deben ser utilizados con precaución y un control frecuente de la potasemia debe ser efectuado.

Relacionadas con Indapamida:

Equilibrio hidroelectrolítico:

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

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

Los pacientes que presentan un intervalo QT prolongado, ya sea su origen congénito o iatrogénico, son también de riesgo. La hipopotasemia, así como la bradicardia, afectan

IF-2018-24273349-APN-DERM#ANMAT
Directora
Servier Argentina S.A.



como un factor que favorece la aparición de trastornos graves del ritmo, en particular torsiones de punta, potencialmente mortales.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Relacionadas con Preterax:

Uso concomitante desaconsejado:

Nayla Sabatella
IF-2018-24273349-APN-DERM#ANMAT
Directora Técnica
Servier Argentina S.A.



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

Usos concomitantes que requieren precauciones especiales de empleo:

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

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

Usos concomitantes que se deben tener en cuenta:

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

Relacionadas con perindopril:

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

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

Uso concomitante contraindicado (Ver "Contraindicaciones"):

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

Usos concomitantes desaconsejados:

- Aliskirén: en pacientes que no presentan diabetes o insuficiencia renal, riesgo de hiperpotasemia, empeoramiento de la función renal y aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular (ver "Advertencias y Precauciones").
- Terapia concomitante con inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina: se ha descrito en la bibliografía que en pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida, insuficiencia cardíaca, o con diabetes con lesión de

IF-2018-24273349-APN-DERM#ANMAT
Nayla Sabbatella
Directora Técnica
Servier Argentina S.A. 2



- órganos diana, la terapia concomitante con inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina está asociada a una mayor frecuencia de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y empeoramiento de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un único agente del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El doble bloqueo (p. ej., al combinar un inhibidor de la ECA con un antagonista del receptor de angiotensina II) debe limitarse a casos definidos individualmente con monitorización estrecha de la función renal, niveles de potasio y tensión arterial (ver "Advertencias y precauciones").
- Estramustina: riesgo de aumento de reacciones adversas tales como edema angioneurótico (angioedema).

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

Usos concomitantes que requiere precaución especial de empleo:

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

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

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

En insuficiencia 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.

IF-2018-24273349-APN-DEP-M#ADMAT
Servier Argentina



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

Usos concomitantes que se deben tener en cuenta:

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

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

Anestésicos: Los IECA pueden potenciar los efectos hipotensores de ciertos anestésicos (Ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

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

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

Relacionadas con Indapamida:

Usos concomitantes que requieren precauciones especiales de empleo:

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

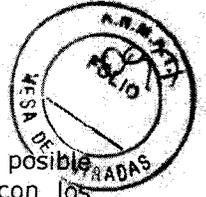
Fármacos que reducen los niveles de potasio: anfotericina B (vía IV), gluco y mineralocorticoides (vía sistémica), tetracosactida, laxantes estimulantes: Aumento del riesgo de hipopotasemia (efecto aditivo). Vigilar la potasemia y, si es necesario, corregirla; tener en cuenta especialmente en caso de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

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

Usos concomitantes que se deben tener en cuenta:

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

Navia Sabbatella
IF-2018-24273349-ARN-~~DERM~~#ANMAT
Directora Técnica
Servicio Argentina S.A. 14



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

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

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

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

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

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

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

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

Embarazo

Relacionadas con Perindopril

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

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

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

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

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

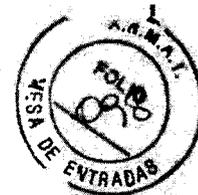
Relacionados con Indapamida

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

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

IF-2018-24273349-APN/DERM#ANMAT
Servier Argentina

Nayla Sabbatena
M.N. 4263
Técnica
15



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

Lactancia

PRETERAX está contraindicado durante la lactancia.

Relacionados con Perindopril

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

Relacionados con Indapamida

No existe información suficiente sobre la excreción de indapamida/metabolitos en la leche materna. Podría aparecer una hipersensibilidad a medicamentos derivados de sulfonamidas, e hipopotasemia. No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes. La indapamida está estrechamente relacionada con los diuréticos tiazídicos, los cuales se han asociado, durante la lactancia, con la disminución o incluso la supresión de la lactancia. La indapamida está contraindicada durante la lactancia.

Fertilidad

Comunes a perindopril e indapamida

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

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR VEHÍCULOS Y UTILIZAR MÁQUINAS

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

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

REACCIONES ADVERSAS

a. Resumen del perfil de seguridad

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

Las reacciones adversas observadas más frecuentes notificadas son:

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

Nayla Sabbatella
M.N. 14768
Directora Técnica
IF-2018-24273349-SARN-DEPMAT
16

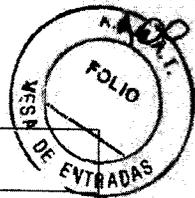


b. Listado tabulado de reacciones adversas

Los siguientes efectos adversos han podido ser observados durante el tratamiento y clasificados de acuerdo con las siguientes frecuencias: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Nayla Sabbatella
M.N. 14763
Dirección de Farmacovigilancia
Servier Argentina S.A.



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Perindopril	Indapamida
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	-
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	-

Nayla Sabbatella
M.N. 14763

IF-2018-24273349-APN/DERM/ANMAT
Servicio Argentinista

18



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Perindopril	Indapamida
	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	Muy rara	Muy rara
	Infarto de miocardio, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en los pacientes de alto riesgo	Muy rara	-
	"Torsade de pointes" (potencialmente fatal)	-	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Hipotensión (y efectos relacionados con la hipotensión)	Frecuente	Muy rara
	Vasculitis	Poco frecuente*	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Frecuente	-
	Díscnea	Frecuente	-
	Broncoespasmo	Poco frecuente	-
	Neumonía eosinofílica	Muy rara	-
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Frecuente	-
	Estreñimiento	Frecuente	Rara
	Diarrea	Frecuente	-
	Dispepsia	Frecuente	-
	Náuseas	Frecuente	Rara
	Vómitos	Frecuente	Poco frecuente
	Sequedad de boca	Poco frecuente	Rara
	Pancreatitis	Muy rara	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis	Muy rara	Frecuencia no conocida
	Función hepática anormal	-	Muy rara

Nayla Sabbatella
M.N. 14763

IF-2018-24273349-APN-DERM/ANMAT
Directora Técnica
Servicio Argentino de Medicamentos

19



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

Nova Sabbatella
M.N. 14768

IF-2018-24273349-APN-DERMA/ANMAT
Servicio Argentino de



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Perindopril	Indapamida
administración	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
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado	-	Frecuencia no conocida
	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 continua supervisión de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de notificación nacional.

SOBREDOSIS

Nayla Sobatella
M.N. 14763
IF-2018-24273349-APN DERM/ANMAT
Servier Argentina S.A.



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

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

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

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

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

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie – Francia.

Representante e Importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

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

Tel: 0800-777-SERVIER (7378437)

Directora Técnica: Nayla Sabbatella – Farmacéutica.

Última revisión: Fecha aprobación ANMAT

Nayla Sabbatella
M.N. 14753

IF-2018-24273349-APN-DERM/ANMAT
Servier Argentina S.A.
22



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-24273349-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 22 de Mayo de 2018

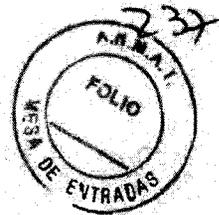
Referencia: 208-18-7 PROSPECTO 2,5 mg COMP REC 47.504

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: 2018.05.22 14:46:03 -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: 2018.05.22 14:46:06 -03'00'



Proyecto de prospecto

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

COMPOSICIÓN

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

INDICACIONES

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Relacionado con Preterax 5 mg:

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

Relacionado con Perindopril:

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

Sus efectos son:

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

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

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

El perindopril reduce el trabajo del corazón:

- por efecto vasodilatador venoso, probablemente debido a una modificación del metabolismo de las prostaglandinas: disminución de la precarga,
 - disminuyendo las resistencias periféricas totales: disminución de la poscarga.
- Los estudios realizados en pacientes con insuficiencia cardiaca han puesto de relieve:
- una disminución de las presiones de llenado de ambos ventrículos,

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

IF-2018-24273181-APN-DERM#ANMAT



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

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

Relacionado con Indapamida:

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

Efectos farmacodinámicos:

Relacionados con Preterax 5 mg:

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

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

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

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

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

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

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

Relacionados con Perindopril:

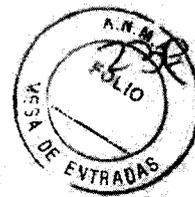
Perindopril es activo en todos los estadios de la hipertensión arterial: leve, moderada o severa; se observa una reducción de las presiones arteriales sistólica y diastólica, tanto en decúbito como de pie.

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

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

Nayla Sabbatelli
M.N. 14763

IF-2018-24273181-APN/DE/MI/ANMAT
Servidor Argentina S.A.



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

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

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

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

Relacionados con Indapamida:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3
N.uyta Sauoarella
M. 14763
IF-2018-24273181-APN-DEMI/ANMAT
Servier Argentina S.A.



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

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

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Relacionadas con Preterax 5 mg:

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

Relacionado con Perindopril:

Absorción y biodisponibilidad:

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

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

Distribución

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

Biotransformación

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

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

Eliminación

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.

Linealidad/no linealidad

Poblaciones especiales

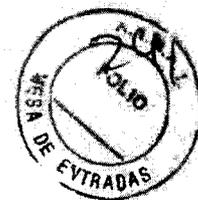
Pacientes de edad avanzada: La eliminación del perindoprilato es más lenta en ancianos y también en enfermos con insuficiencia cardiaca o renal.

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

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

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

Navia Sabatella
N.º 14763
IF-2018-24273181-APN-DEPM#ANMAT
Servier Argentina S.A.



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 los utilizados en terapéutica.

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral. Posología según indicación médica.

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

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

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

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

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

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

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

CONTRAINDICACIONES

Relacionadas con Preterax 5 mg:

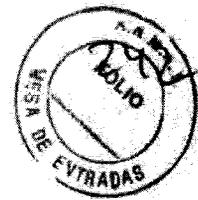
- Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes dializados.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada no tratada.

Relacionadas con Perindopril:

- Hipersensibilidad 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 medicamento de la familia de los IECA.

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

IF-2018-24273181-APN-DERM#ANMAT



- Angioedema idiopático/hereditario.
- Segundo y tercer trimestres de embarazo.
- Uso concomitante de PRETERAX 5 con medicamentos con aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver "Interacciones con otros medicamentos" y "Propiedades Farmacodinámicas").

Relacionadas con Indapamida:

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

ADVERTENCIAS

Relacionadas a Preterax 5 mg:

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

Relacionadas con Perindopril:

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

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

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

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

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

Neutropenia/agranulocitosis/trombocitopenia/anemia:

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

Nayia Sa Guatella
M.N. 14703

IF-2018-24273181-APN-DE DERMATOL
Directora Técnica
DERMATOLOGÍA S.A.



cualquier signo de infección (por ejemplo: dolor de garganta, fiebre) (Ver "Interacciones medicamentosas" y "Reacciones adversas").

Hipersensibilidad/angioedemas:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nayia Saoudella
M.N. 14763

Directora Técnica
ARMAT

IF-2018-24273181-APN-DEMA#ARMAT



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

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

Relacionado con Indapamida:

Encefalopatía hepática

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

Fotosensibilidad:

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

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

PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO:

Relacionadas a Preterax 5 mg:

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

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

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

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

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

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

Nayla Gabbatella
M.N. 14763

Directora Técnica

IF-2018-24273181-APN-DEMA#ANMAT S.A.



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

Excipientes con efecto notorio

Este medicamento contiene Lactosa. Se desaconseja su administración a pacientes con intolerancia a la galactosa, carencia de lactasa de Lapp o síndrome de malabsorción de glucosa o galactosa (enfermedades hereditarias raras).

Relacionadas con perindopril:

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

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

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

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

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

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

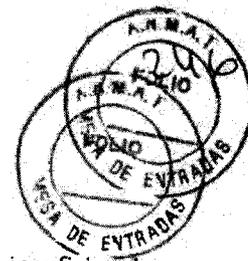
Pacientes con aterosclerosis diagnosticada: El riesgo de hipotensión es común a todos los pacientes, pero es necesario ser particularmente prudente con los que presentan cardiopatía isquémica o insuficiencia circulatoria cerebral, comenzando en estos casos el tratamiento con una dosis más baja.

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

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

Nayla Sabbatella 9
M.N. 14763
Directora Técnica

IF-2018-24273181-APN-DERMA-ANMAT



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

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

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

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

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

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

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

Hiperpotasemia: Se han observado elevaciones de la potasemia en algunos pacientes tratados con IECA, incluido el perindopril. Los factores de riesgo de la hiperpotasemia son una insuficiencia renal, una degradación de la función renal, la edad (> 70 años), la diabetes, los eventos intercurrentes como la deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica, utilización concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo: espironolactona, eplerenona, triamtireno, amilorida), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio o la administración de otros tratamiento que aumentan la potasemia (por ejemplo: heparina), otros inhibidores de ECA, antagonistas de la angiotensina II, ácido acetilsalicílico ≥ 3 g/día, inhibidores de la COX-2 y AINES no selectivos, agentes inmunosupresores tales como ciclosporina o tacrolimus, trimetoprima). El uso de suplementos de potasio, de diuréticos ahorradores de potasio o de sucedáneos de la sal que contienen potasio, en particular en pacientes con una función renal alterada, puede provocar una elevación significativa de la potasemia. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, a veces fatales. Si el uso concomitante de los agentes mencionados anteriormente es considerado necesario, deben ser utilizados con precaución y un control frecuente de la potasemia debe ser efectuado.

Nayla Saavedra
M.N. 14763

IF-2018-24273181-APN-DERMAT/ANMAT
Servier Argentina S.A.



Relacionadas con indapamida:

Equilibrio hidroelectrolítico

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

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

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

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

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

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

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

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

con:

la edad expresada en años.

el peso en kg.

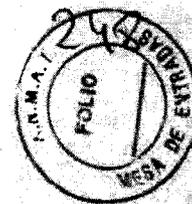
la creatininemia en µmol/l.

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

La hipovolemia, secundaria a la pérdida de agua y de sodio inducida por el diurético al principio del tratamiento, implica una reducción del filtrado glomerular. El resultado puede ser un aumento de la urea sanguínea y de la creatininemia. Esta insuficiencia renal

Nayla Sabbatella
M.N. 147631
Directora Técnica

IF-2018-24273181-APN-DEBOP/SA-SMAT



transitoria no tiene consecuencias negativas en el paciente con función renal normal, pero puede agravar una insuficiencia renal previa.

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

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Relacionadas con Preterax 5 mg:

Uso concomitante desaconsejado:

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

Usos concomitantes que requieren precauciones especiales de empleo:

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

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

Usos concomitantes que se deben tener en cuenta:

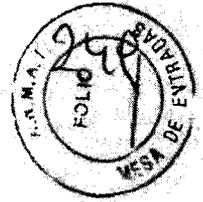
Antidepresivos imipramínicos (tricíclicos), neurolépticos: Aumentan el efecto antihipertensivo y el riesgo de hipotensión ortostática (efecto aditivo).

Relacionadas con perindopril:

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en

Nayla Saavedra
M.N. 14743

IF-2018-24273181-APN/DERM/ANMAT
Servier Argentina S.A.



comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA ver ("Contraindicaciones", "Interacciones con otros medicamentos" y "Propiedades Farmacodinámicas").

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

Uso concomitante contraindicado (ver "Contraindicaciones"):

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

Usos concomitantes desaconsejados:

- Aliskirén: en pacientes que no presentan diabetes o insuficiencia renal, riesgo de hiperpotasemia, empeoramiento de la función renal y aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular (ver "Advertencias y precauciones especiales de uso").

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

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

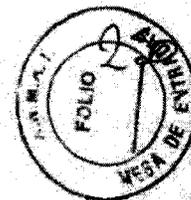
- Diuréticos ahorradores de potasio (por ej., triamtireno): Hiperpotasemia (potencialmente letal), particularmente en combinación con insuficiencia renal (efectos hiperpotasémicos aditivos). Se desaconseja la combinación de perindopril con los medicamentos citados (ver "Advertencias y precauciones especiales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

Uso concomitante que requiere una precaución especial de empleo:

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

IF-2018-24273181-APN-DEMA/ANMAT

Nayla Sabatella
M. N. 12783
Licenciada Técnica
Servicio Argentino de Medicamentos



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

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

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

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

- *Diuréticos ahorradores de potasio (eplerenona, espironolactona)*: con eplerenona o espironolactona a dosis entre 12,5 mg a 50 mg por día y con dosis bajas de inhibidores de la ECA: En el tratamiento de insuficiencia cardíaca de clase II o IV (NYHA) con una fracción de eyección <40 %, y previamente tratada con inhibidores de la ECA y diuréticos del asa, riesgo de hiperpotasemia, potencialmente letal, especialmente en caso de incumplimiento de las recomendaciones de prescripción en esta asociación.

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

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

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

Usos concomitantes que se deben tener en cuenta:

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

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

- *Anestésicos*: Los IECA pueden potenciar los efectos hipotensores de ciertos anestésicos (ver "Advertencias y precauciones especiales de uso").

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

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

14
Nayla Sabbatella
N.º 147A3
Directora de Finanzas
Servier Argentina S.A.

IF-2018-24273181-APN-DEMANDAS



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

Relacionadas con Indapamida:

Usos concomitantes que requieren precauciones especiales de empleo:

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

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

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

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

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

Usos concomitantes que se deben tener en cuenta:

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

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

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

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

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

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

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

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Habida cuenta de los efectos respectivos sobre el embarazo y la lactancia de cada una de las dos sustancias presentes en la asociación terapéutica, se desaconseja el uso de

Nayia Sabbatella
M.N. 14763

Directora Técnica
Secretaría de Salud

IF-2018-24273181-APN-DEMA#ANMAT



PRETERAX 5 durante el primer trimestre del embarazo. PRETERAX 5 está contraindicado durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo.

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

Embarazo

Relacionadas con perindopril

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

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

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

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

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

Relacionados con indapamida

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

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

Lactancia

PRETERAX 5 está contraindicado durante la lactancia.

Relacionados con Perindopril

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

Relacionados con Indapamida

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

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

Nayla Sabbatella 16
M.N. 14763
Directora Técnica

IF-2018-24273 INMAT



La indapamida está contraindicada durante la lactancia.

Fertilidad

Comunes a perindopril e indapamida

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

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR VEHÍCULOS Y UTILIZAR MÁQUINAS

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

REACCIONES ADVERSAS

a. Resumen del perfil de seguridad:

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

Las reacciones adversas observadas más frecuentes notificadas son:

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

b. Listado tabulado de reacciones adversas

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

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

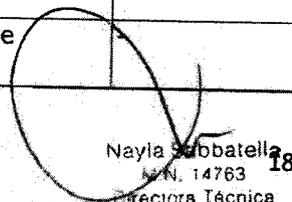
Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Perindopril	Indapamida
Infecciones e infestaciones	Rinitis	Muy rara	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Eosinofilia	Poco frecuente*	-
	Agranulocitosis	Muy rara	Muy rara
	Anemia aplásica	-	Muy rara

Nayla Sabbatella
M. N. 14763
Directora Técnica

IF-2018-2427318 ISAPN-DERM/ASMMAT



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


 Nayla Subbatella
 C.N. 14763
 Directora Técnica
 Servicio de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica

IF-2018-24273181-APN-DEPM-ANMAT



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

Nayla Sabbatella
 M. 14783
 Directora Técnica
 IF-2018-24273181-ABN-DEBAMAT



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Perindopril	Indapamida
	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
	Pancreatitis	Muy rara	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis	Muy rara	Frecuencia no conocida
	Función hepática anormal	-	Muy rara
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	Prurito	Frecuente	-
	Erupción	Frecuente	-
	Erupciones maculopapulares	-	Frecuente
	Urticaria	Poco frecuente	Muy rara
	Angioedema	Poco frecuente	Muy rara
	Purpura	-	Poco frecuente
	Hiperhidrosis	Poco frecuente	-

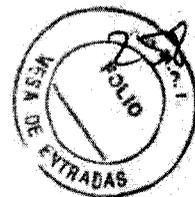
Nayla Saboritella
 M.N. 44763
 Experta Técnica
 Servicio Argentino de Acreditación

IF-2018-24273181-APN-SERVICIO ARGENTINO DE ACREDITACIÓN



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Perindopril	Indapamida
	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 disseminado ya establecido		-	Frecuencia no conocida
Artralgia		Poco frecuente*	-
Mialgia		Poco frecuente*	-
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal	Poco frecuente	-
	Insuficiencia renal aguda	Muy rara	Muy rara
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	Poco frecuente	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Frecuente	-
	Dolor torácico	Poco frecuente*	-
	Malestar general	Poco frecuente*	-
	Edema periférico	Poco frecuente*	-
	Pirexia	Poco frecuente*	-
	Fatiga	-	Rara
Exploraciones complementarias	Urea elevada en sangre	Poco frecuente *	-
	Creatinina elevada en sangre	Poco frecuente *	-

Nayla Sabbatella²¹
 M.N. 14763
 IF-2018-24273181-APN-DEB/M-ANMAT
 Servier Argentina S.A.



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Perindopril	Indapamida
	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:

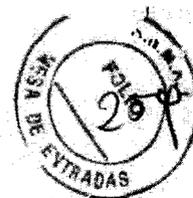
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de notificación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

SOBREDOSIS

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

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).

Navia Sabbatella
M.N. 14763 22
Directora Técnica
Servios Argentina S.A.
IF-2018-24273181-APN-DERM#ANMAT



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

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

PRESENTACIONES

Envases de 30 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

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

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 47.504.

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie - Francia

Representante e Importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

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

Tel: 0800-777-SERVIER (7378437)

Directora Técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.

Última versión: Fecha aprobación ANMAT

Nayla Sabbatella
M.N. 14763

Directora Técnica

IF-2018-24273181-AR-ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-24273181-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 22 de Mayo de 2018

Referencia: 208-18-7 PROSPECTO 5 mg COMP REC 47.504

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 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: 2018.05.22 14:45:38 -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: 2018.05.22 14:45:42 -03'00'



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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

COMPOSICIÓN:

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

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

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

Contenido del prospecto:

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

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

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

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

Nayla Sabbatella
M.N. 14163
Directora Técnica
IF-2018-24273643-AR-ANMAT



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

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

No tome Preterax:

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

Tenga especial cuidado con Preterax:

Informe a su médico antes de tomar Preterax:

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

Nayla Saobattella
IF-2018-24273642-AR-DERM#ANMAT
Directora Técnica
Anier Argentina S.A.

2



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

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

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

Angioedema

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

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

También informe a su médico si toma Preterax y

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

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

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

IF-2018-24273642-ANMAT
M.N. 14763
Directora Técnica
Servier Argentina S.A. 3



Toma de otros medicamentos:

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

Debe evitar tomar Preterax con:

- litio (utilizado para tratar la manía o la depresión).
- aliskirén (medicamento utilizado para tratar la hipertensión) si usted no padece diabetes ni problemas de riñón,
- diuréticos ahorradores de potasio (por ej., triamtereno, amilorida), sales de potasio.
- 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 puede verse afectado por otros medicamentos. Puede que su médico deba modificar su dosis y/o tomar otras precauciones. Asegúrese de informar a su médico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos, ya que puede precisar un cuidado especial:

- otros medicamentos para el tratamiento de la hipertensión arterial. incluyendo antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA), aliskiren (ver también la información en la sección "No tome Preterax" y "Tenga especial cuidado con Preterax"), o diuréticos (medicamentos que aumentan la cantidad de orina producida por los riñones),
- fármacos ahorradores de potasio utilizados en el tratamiento de insuficiencia 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 ej., ciclosporina, tacrolimus).
- eritromicina inyectable (un antibiótico).
- halofantrina (utilizado para tratar algunos tipos de malaria).
- pentamidina (utilizado para el tratamiento de la neumonía).
- inyección de oro (utilizada para tratar la poliartritis reumatoide).
- vincamina (utilizado para el tratamiento de alteraciones cognitivas sintomáticas en ancianos en particular los trastornos de la memoria).
- bepridil (utilizado para el tratamiento de angina de pecho).
- sultoprida (tratamiento antipsicótico).
- medicamentos para trastornos del ritmo cardíaco (por ej. quinidina, hidroquinidina, disopiramida, amiodarona, sotalol).

Nayra Sabbatella
M.N. 14763
IF-2018-24273642-APN-DEMA-NSMAT



- cisaprida, difemanilo (utilizados para el tratamiento de problemas gastrointestinales),
- digoxina u otros digitálicos (para el tratamiento de problemas del corazón),
- baclofeno (para el tratamiento de la rigidez muscular que sucede en enfermedades como la esclerosis múltiple).
- medicamentos para el tratamiento de la diabetes como la insulina o metformina o gliptinas.
- calcio, incluyendo los suplementos de calcio.
- laxantes estimulantes (por ej., sena).
- antiinflamatorios no esteroideos (por ej., ibuprofeno) o dosis altas de salicilatos (por ej., ácido acetilsalicílico).
- anfotericina B inyectable (para el tratamiento de una infección de hongos grave).
- medicamentos para tratar problemas mentales como depresión, ansiedad, esquizofrenia. (por ej. antidepresivos tricíclicos, neurolépticos).
- tetracosactida (para el tratamiento de la enfermedad de Crohn).
- trimetoprima (para el tratamiento de infecciones),
- vasodilatadores incluyendo nitratos (medicamentos para hacer los vasos sanguíneos más anchos),
- heparina (medicamentos que se utilizan para fluidificar la sangre),
- medicamentos utilizados para el tratamiento de la tensión arterial baja, shock o asma (p. ej. efedrina, noradrenalina o adrenalina).

Alimentos y bebidas

Se aconseja tomar Preterax antes de una comida.

Embarazo y lactancia:

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

Embarazo

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

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

Lactancia

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

Conducción y uso de máquinas:

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

Información importante sobre algunos de los componentes de Preterax:
Lactosa monohidratada. Si se le ha informado que presenta una intolerancia a algún tipo de azúcar, contacte a su médico antes de tomar este medicamento.

3. ¿Cómo tomar Preterax?

Siga exactamente las instrucciones de administración indicadas por su médico. La dosis normal es un comprimido una vez al día. Su médico puede cambiar la dosis si es necesario.



2 comprimidos al día o modificar la pauta posológica si usted padece una insuficiencia renal. Tome su comprimido preferentemente por la mañana y antes del desayuno. Trague el comprimido entero con la ayuda de un vaso de agua.

La ranura no debe utilizarse para fraccionar el comprimido.

Si toma más Preterax del que debiera:

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

Si olvidó tomar Preterax:

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

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Preterax:

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

- fuertes mareos o desmayos debido a la tensión arterial baja (Frecuentes) (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas),
- broncoespasmo (opresión en el pecho, falta de aliento o dificultad para respirar) (Poco frecuente) (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas),
- hinchazón de la cara, los labios, la boca, la lengua o la garganta, dificultad respiratoria (angioedema) (Ver sección 2 "Advertencias y precauciones") (Poco frecuentes) (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas),
- reacciones graves de la piel que incluyen eritema multiforme (erupción cutánea que a menudo comienza con manchas rojas que pican en la cara, brazos o piernas) o erupción cutánea intensa, habones, enrojecimiento de la piel por todo el cuerpo, picor intenso, formación de ampollas, descamación e inflamación de la piel, inflamación de las membranas mucosas (síndrome de Stevens Johnson) u otras reacciones alérgicas) (Muy raras) (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas),
- trastornos cardiovasculares (latido cardíaco irregular, angina de pecho (dolor en el pecho, en la mandíbula y en la espalda, producidos por el esfuerzo físico), infarto de miocardio) (Muy raras) (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas),
- debilidad de brazos o piernas, o problemas en el habla que podrían ser señal de un posible ictus (Muy raras) (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas).



- inflamación del páncreas que puede causar intenso dolor abdominal y de espalda acompañado de gran sensación de malestar (Muy raras) (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas),
- coloración amarillenta de la piel o de los ojos (ictericia) que podría ser una señal de hepatitis (Muy raras) (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas),
- latido cardíaco irregular con amenaza vital (Frecuencia no conocida),
- enfermedad del cerebro causada por una enfermedad del hígado (encefalopatía hepática) (Frecuencia no conocida).

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

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

- Reacciones cutáneas en personas predispuestas a reacciones alérgicas y asmáticas, dolor de cabeza, mareo, vértigo, hormigueo, trastornos de la visión, acúfenos (sensación de ruidos en los oídos), tos, falta de aire (disnea), trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal, alteración del gusto, dispepsia o digestión difícil, diarrea, estreñimiento), reacciones alérgicas (como erupciones cutáneas, picor), calambres musculares, sensación de fatiga.

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

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

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

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

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

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

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

- 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,

IF-2018-24273642-APN-DERMA@MAT

M.N. 14763

Directora Técnica
Servier Argentina S.A.

alteraciones visuales. Si sufre un lupus eritematoso sistémico (un tipo de enfermedad del colágeno) puede agravarse.



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

Comunicación de efectos adversos

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

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

5. Conservación de Preterax

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

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

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

6. Información adicional

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 47.504

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie - Francia

Representante e Importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

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

Tel: 0800-777-SERVIER (7378437)

Directora Técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.

Última revisión: Fecha de aprobación ANMAT

IF-2018-24273642-APN-DERMI/ANMAT
Nayla Sabbatella
M.N. 14783
Directora Técnica,
Servier Argentina S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-24273642-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 22 de Mayo de 2018

Referencia: 208-18-7 INFORMACIÓN PACIENTE 2,5 COMP REC 47.504

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: 2018.05.22 14:46:45 -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: 2018.05.22 14:46:45 -03'00'



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido contiene

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

Indapamida 1,25 mg.

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

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

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

Contenido del prospecto:

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

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

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

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

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

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

No tome Preterax 5 mg:

- Si es alérgico al perindopril o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.

Navarro, S. A.
M.N. 14.734
IF-2018-24273485-APN-DERMA-NMAT
Servier Argentina S. A.



la indapamida o a cualquier otra sulfonamida, o a cualquiera de los componentes de Preterax 5 mg.

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

Tenga especial cuidado con Preterax 5 mg

Informe a su médico antes de tomar Preterax 5 mg:

- Si padece estenosis aórtica (estrechamiento de la arteria principal que alimenta el corazón) o cardiomiopatía hipertrófica (enfermedad del músculo cardíaco) o estenosis de la arteria renal (estrechamiento de la arteria renal),
- Si padece insuficiencia cardíaca o cualquier otro problema del corazón,
- Si padece problemas del riñón
- Si padece problemas del hígado,
- Si sufre una enfermedad del colágeno (enfermedad de la piel) como un lupus eritematoso sistémico o escleroderma,
- Si padece aterosclerosis (endurecimiento de las arterias),
- Si padece hiperparatiroidismo (hiperactividad de la glándula paratiroidea),
- Si padece de gota,
- Si es diabético,
- Si está siguiendo una dieta baja en sal o si utiliza un sustituto de la sal que contengan potasio,
- Si está tomando litio o diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, triamtereno) o suplementos de potasio, ya que debe evitarse el uso simultáneo con Preterax 5 mg (Ver "Toma de otros medicamentos").
- Si es un paciente de edad avanzada,
- Si ha tenido reacciones de fotosensibilidad,
- Si tiene reacciones alérgicas graves con inflamación de la cara, labios, boca, lengua o garganta que pueden causar dificultad al tragar o respirar (angioedema). esto puede aparecer en cualquier momento durante el tratamiento. si usted desarrolla estos síntomas, interrumpa el tratamiento y contacte con su médico inmediatamente,
- Si está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta (hipertensión):
 - un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA) (también conocidos como "sartanes" - por ejemplo, valsartán, telmisartán, irbesartán), en particular si sufre problemas renales relacionados con la diabetes
 - aliskiren.

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

Nayla Sabbatella
M.N. 14783
IF-2018-24273485-APN-DERMA/ANMAT
Servier Argentina S.A.



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

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

También informe a su médico si toma Preterax 5 mg y

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

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

Niños y adolescentes

- Preterax 5mg no debe administrarse a niños ni adolescentes.

Toma de otros medicamentos:

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

Debe evitar tomar Preterax 5 mg con:

- litio (utilizado para tratar la manía o la depresión).
- aliskirén (medicamento utilizado para tratar la hipertensión) si usted no padece diabetes ni problemas de riñón,
- diuréticos ahorradores de potasio (por ej., triamtereno, amilorida), sales de potasio.

sales de potasio
IF-2018-24273485-APN-DERM-ANMAT
Directora Técnica
Servier Argentina S.A.

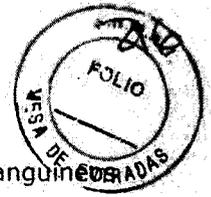


- estramustina (utilizado en el tratamiento del cáncer),
- otros fármacos utilizados para el tratamiento de la presión arterial alta: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina.

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

- otros medicamentos para el tratamiento de la hipertensión arterial, incluyendo antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA), aliskiren (ver también la información en la sección "No tome Preterax 5" y "Tenga especial cuidado con Preterax 5"), o diuréticos (medicamentos que aumentan la cantidad de orina producida por los riñones),
- fármacos ahorradores de potasio utilizados en el tratamiento de insuficiencia cardíaca: eplerenona y espironolactona a dosis entre 12,5 mg y 50 mg al día,
- medicamentos que son utilizados de forma frecuente para el tratamiento de la diarrea (racecadotril) o para prevenir el rechazo del trasplante de órganos (sirolimus, everolimus, temsirolimus y otros medicamentos pertenecientes a la clase llamada "inhibidores de mTor"). (Ver "Advertencias y precauciones"),
- medicamentos anestésicos,
- agente de contraste yodado,
- moxifloxacino, esparfloxacino (antibióticos: medicamentos utilizados para tratar infecciones),
- metadona (utilizado para el tratamiento de la adicción),
- procainamida (para el tratamiento del ritmo cardíaco irregular).
- alopurinol (para el tratamiento de la gota).
- Mizolastina, terfenadina o astemizol (antihistamínicos para la rinitis alérgica primaveral o alergias).
- corticoesteroides utilizados para tratar diferentes trastornos incluyendo asma grave y artritis reumatoide.
- inmunosupresores utilizados para el tratamiento de trastornos autoinmunes o después de un trasplante para evitar un rechazo (por ej., ciclosporina, tacrolimus).
- eritromicina inyectable (un antibiótico).
- halofantrina (utilizado para tratar algunos tipos de malaria).
- pentamidina (utilizado para el tratamiento de la neumonía).
- inyección de oro (utilizada para tratar la poliartritis reumatoide).
- vincamina (utilizado para el tratamiento de alteraciones cognitivas sintomáticas en ancianos en particular los trastornos de la memoria).
- bepridil (utilizado para el tratamiento de angina de pecho).
- sultoprida (tratamiento antipsicótico).
- medicamentos para trastornos del ritmo cardíaco (por ej., quinidina, hidroquinidina, disopiramida, amiodarona, sotalol).
- cisaprida, difemanilo (utilizados para el tratamiento de problemas gastrointestinales),
- digoxina u otros digitálicos (para el tratamiento de problemas del corazón).
- baclofeno (para el tratamiento de la rigidez muscular que sucede en enfermedades como la esclerosis múltiple).
- medicamentos para el tratamiento de la diabetes como la insulina o metformina.
- calcio, incluyendo los suplementos de calcio.
- laxantes estimulantes (por ej., sena).
- antiinflamatorios no esteroideos (por ej., ibuprofeno) o dosis altas de salicilatos (por ej., ácido acetilsalicílico).
- anfotericina B inyectable (para el tratamiento de una infección de hongos grave).
- medicamentos para tratar problemas mentales como depresión, ansiedad, esquizofrenia. (por ej. antidepresivos tricíclicos, neurolépticos).
- tetracosactida (para el tratamiento de la enfermedad de Crohn).

navia sabatella
Nº 14763
Directora Técnica
Servier Argentina S.A.



- 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 ej. efedrina, noradrenalina o adrenalina).

Alimentos y bebidas:

Se aconseja tomar Preterax 5 mg antes de una comida.

Embarazo y lactancia:

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

Embarazo

Debe informar a su médico si está embarazada (o si planea un embarazo). Su médico le recomendará dejar de tomar Preterax 5 mg antes de quedar embarazada o desde que se diagnostique el embarazo. No se aconseja el uso de Preterax 5 mg al principio del embarazo y no debe ser administrado si está embarazada de más de 3 meses, ya que pudiera afectar gravemente a su niño.

Lactancia

Si está usted amamantando a su bebé, no debe tomar Preterax 5 mg/1,25 mg. Informe a su médico si está en periodo de lactancia o si está al comenzar una lactancia. Si usted está en periodo de lactancia no debe tomar Preterax 5 mg. Consulte a su médico inmediatamente.

Conducción y uso de máquinas:

Generalmente, Preterax 5 mg no afecta a la vigilancia, pero reacciones individuales como las sensaciones de vértigo o de fatiga relacionadas con una disminución de la presión arterial pudieran aparecer en ciertos pacientes. Por tanto, su capacidad para conducir o usar maquinaria puede verse alterada.

Información importante sobre algunos de los componentes de Preterax 5:

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

3. ¿Cómo tomar Preterax 5 mg?

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

La ranura no debe utilizarse para fraccionar el comprimido.

Si toma más Preterax 5 mg del que debiera:

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

IF-2018-24273485-APN-DEPM#ASVICAT
M.N. 14763
Servier Argentina S.A.



beneficioso acostarse con las piernas levantadas.

Si olvidó tomar Preterax 5 mg:

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

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Preterax 5 mg:

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

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

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Preterax 5 mg puede tener 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) (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas),
- hinchazón de la cara, los labios, la boca, la lengua o la garganta, dificultad respiratoria (angioedema) (Ver "Advertencias y precauciones") (Poco frecuentes) (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas),
- reacciones graves de la piel que incluyen eritema multiforme (erupción cutánea que a menudo comienza con manchas rojas que pican en la cara, brazos o piernas) o erupción cutánea intensa, habones, enrojecimiento de la piel por todo el cuerpo, picor intenso, formación de ampollas, descamación e inflamación de la piel, inflamación de las membranas mucosas (síndrome de Stevens Johnson) u otras reacciones alérgicas) (Muy raras) (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas),
- trastornos cardiovasculares (latido cardíaco irregular, angina de pecho (dolor en el pecho, en la mandíbula y en la espalda, producidos por el esfuerzo físico), infarto de miocardio) (Muy raras) (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas),
- debilidad de brazos o piernas, o problemas en el habla que podrían ser señal de un posible ictus (Muy raras) (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas),
- inflamación del páncreas que puede causar intenso dolor abdominal y de espalda acompañado de gran sensación de malestar (Muy raras) (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas),
- coloración amarillenta de la piel o de los ojos (ictericia) que podría ser una señal de hepatitis (Muy raras) (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas),
- latido cardíaco irregular con amenaza vital (Frecuencia no conocida),
- enfermedad del cerebro causada por una enfermedad del hígado (encefalopatía hepática) (Frecuencia no conocida).

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

Nayla Sabbatella
M.N. 14763
IF-2018-24273485-APN-DERM#651MAT
Servier Argentina S.A.



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

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

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

Comunicación de efectos adversos

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

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

5. Conservación de Preterax 5 mg

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

No utilice Preterax 5 después de la fecha de caducidad que aparece en envase.

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

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De

Nayla Sabbatella
IF-2018-24273485-APN-DERMA/ANMAT
Directora Técnica
Servier Argentina S.A.



esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Información Adicional

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 47504

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie - Francia

Representante e Importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

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

Tel: 0800-777-SERVIER (7378437)

Directora Técnica: Nayla Sabbatella (Farmacéutica)

Última revisión: fecha aprobación ANMAT

IF-2018-24273485-APN-DER-SERVIER
M.N. 14/03

Directora Técnica
Servier Argentina S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-24273485-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 22 de Mayo de 2018

Referencia: 208-18-7 INFORMACIÓN PACIENTE 5 COMP REC 47.504

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: 2018.05.22 14:46:24 -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: 2018.05.22 14:46:25 -03'00'