

COVERAM 5/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21340/19)  
COVERAM 5/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21341/1)  
COVERAM 10/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21342/19)  
COVERAM 10/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21343/19)

## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Coveram 5 mg/5 mg comprimido  
Coveram 5 mg/10 mg comprimidos  
Coveram 10 mg/5 mg comprimidos  
Coveram 10 mg/10 mg comprimidos

### **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Coveram 5mg/5mg comprimidos:

Cada comprimido contiene 3,395 mg de perindopril que se corresponden con 5 mg de perindopril arginina y 6,935 mg de amlodipino besilato que se corresponden con 5 mg de amlodipino

Coveram 5mg/10mg comprimidos:

Cada comprimido contiene 3,395 mg de perindopril que se corresponden con 5 mg de perindopril arginina y 13,870 mg de amlodipino besilato que se corresponden con 10 mg de amlodipino

Coveram 10mg/5mg comprimidos:

Cada comprimido contiene 6,790 mg de perindopril que se corresponden con 10 mg de perindopril arginina y 6,935 mg de amlodipino besilato que se corresponden con 5 mg de amlodipino

Coveram 10mg/10mg comprimidos:

Cada comprimido contiene 6,790 mg de perindopril que se corresponden con 10 mg de perindopril arginina y 13,870 mg de amlodipino besilato que se corresponden con 10 mg de amlodipino

Excipiente con efecto conocido lactosa monohidratada.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido.

Coveram 5mg/5mg comprimidos:

Según lo autorizado en el registro sanitario

Coveram 5mg/10mg comprimidos:

Según lo autorizado en el registro sanitario

Coveram 10mg/5mg comprimidos:

Según lo autorizado en el registro sanitario

Coveram 10mg/10mg comprimidos:

Según lo autorizado en el registro sanitario

COVERAM 5/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21340/19)  
COVERAM 5/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21341/1)  
COVERAM 10/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21342/19)  
COVERAM 10/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21343/19)

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Coveram está indicado como tratamiento de sustitución para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial y/o de la enfermedad coronaria estable, en pacientes ya controlados con perindopril y amlodipino administrados de forma concomitante a la misma dosis.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### *Posología*

Vía oral.

Un comprimido al día en una toma única, preferentemente por la mañana, y antes del desayuno.

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

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

#### *Poblaciones especiales*

##### *Insuficiencia renal y ancianos (ver secciones 4.4 y 5.2)*

La eliminación de perindoprilato está disminuida en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal. Por tanto, la práctica médica habitual incluye un control periódico de la creatinina y del potasio.

Coveram se puede administrar en pacientes con  $\text{Clcr} \geq 60\text{ml/min}$ , y no es adecuado en pacientes con  $\text{Clcr} < 60\text{ml/min}$ . En estos pacientes, se recomienda un ajuste individual de dosis con los componentes individuales.

Amlodipino, a dosis similares, se tolera bien, tanto en pacientes de edad avanzada como en pacientes más jóvenes. Aunque se recomienda un régimen de dosis normal, el aumento de la dosis se debe realizar con precaución en los pacientes de edad avanzada. Las variaciones de las concentraciones plasmáticas de amlodipino no se correlacionan con el grado de alteración renal. Amlodipino no es dializable.

##### *Insuficiencia hepática: ver secciones 4.4 y 5.2*

No se ha establecido una posología en pacientes con insuficiencia hepática. Por tanto Coveram debe administrarse con precaución. No se han establecido recomendaciones de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada; por lo tanto se debe seleccionar la dosis con precaución y se debe comenzar con el rango inferior de dosis eficaz (ver secciones 4.4 y 5.2). Para encontrar la dosis óptima de inicio y dosis de mantenimiento en pacientes con insuficiencia hepática, la dosis debe ser ajustada individualmente mediante la combinación libre de amlodipino y perindopril. La farmacocinética de amlodipino no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el tratamiento con amlodipino se debe iniciar con la dosis más baja y el ajuste de dosis se debe hacer lentamente.

##### *Población pediátrica*

COVERAM 5/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21340/19)  
COVERAM 5/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21341/1)  
COVERAM 10/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21342/19)  
COVERAM 10/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21343/19)

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

### 4.3 Contraindicaciones

*Relacionadas con perindopril:*

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA),
- Antecedentes de angioedema, asociados con el tratamiento previo con un IECA,
- Angioedema hereditario ó idiopático
- Embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Uso concomitante de Coveram con medicamentos con aliskeren en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG {tasa de filtración glomerular} < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secciones 4.5 y 5.1).
- Uso concomitante con sacubitril/valsartán. El tratamiento que contiene perindopril deberá iniciarse pasadas al menos 36 horas desde la última dosis de sacubitril/valsartán (ver secciones 4.4 y 4.5)
- Tratamientos extracorpóreos que implican el contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente (ver sección 4.5)
- Estenosis bilateral significativa de las arterias renales o estenosis de la arteria del único riñón funcional (ver sección 4.4)

*Relacionadas con amlodipino:*

- Hipotensión grave,
- Hipersensibilidad al principio activo o a los derivados de las dihidropiridinas,
- Shock, incluyendo shock cardiogénico,
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (ej. estenosis aórtica de grado alto),
- Angina de pecho inestable (excluyendo la angina de Prinzmetal.
- Insuficiencia cardiaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio.

*Relacionadas con Coveram:*

Todas las contraindicaciones asociadas con cada componente individual, tal y como se listan anteriormente, debe también aplicarse a la combinación a dosis fijas de Coveram.

- Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Todas las advertencias relacionadas con cada componente individual, tal y como se listan a continuación, deben también aplicarse a la combinación a dosis fijas de Coveram.

Relacionadas con perindopril

Advertencias especiales

*Hipersensibilidad / Angioedema:*

COVERAM 5/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21340/19)  
COVERAM 5/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21341/1)  
COVERAM 10/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21342/19)  
COVERAM 10/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21343/19)

Se ha descrito en raras ocasiones angioedema de la cara, extremidades, labios, membranas mucosas, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, incluyendo perindopril (ver sección 4.8). Esto puede producirse en cualquier momento del tratamiento. En estos casos, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Coveram y se debe establecer una monitorización adecuada hasta asegurar una completa resolución de los síntomas. En aquellos casos en los que la inflamación se limitaba a la cara y los labios, el cuadro clínico desapareció generalmente sin tratamiento, aunque los antihistamínicos fueron útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema asociado a un edema laríngeo puede ser mortal. Cuando haya una afectación de la lengua, la glotis o la laringe que pueda provocar una obstrucción de las vías respiratorias, deberá administrarse inmediatamente un tratamiento de urgencia. Este puede incluir la administración de adrenalina y/o el mantenimiento de la permeabilidad de la vía respiratoria. El paciente debe estar bajo estrecha supervisión médica hasta la resolución completa y mantenida de los síntomas.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con la toma de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden tener un mayor riesgo de angioedema mientras reciben un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ver sección 4.3).

Se ha descrito raramente angioedema intestinal en pacientes tratados con IECAs. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos no hubo angioedema facial previo y los niveles de esterasa C-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó mediante diversos procedimientos incluyendo TAC abdominal, ultrasonidos o cirugía y los síntomas revirtieron tras interrumpir el tratamiento con el IECA. El angioedema intestinal deberá incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes tratados con IECAs que presenten dolor abdominal (ver sección 4.8).

La combinación de perindopril con sacubitril/valsartán está contraindicada debido al aumento de riesgo de angioedema (ver sección 4.3). El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar hasta 36 horas después de tomar la última dosis de perindopril. Si se interrumpe el tratamiento con sacubitril/valsartán el tratamiento con perindopril no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitril/valsartán (ver las secciones 4.3 y 4.5). El uso concomitante de IECA con inhibidores de la endopeptidasa neutra (EPN) (ej., racecadotril), inhibidores de mTOR (ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) y gliptinas (ej., linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) puede aumentar el riesgo de angioedema (es decir, hinchazón de las vías respiratorias o lengua, con o sin afectación respiratoria) (ver sección 4.5). Se necesita precaución al iniciar el tratamiento con racecadotril, inhibidores de mTOR (ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) y gliptinas (ej., linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) en pacientes que ya estén tomando un IECA.

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

Raramente, se han notificado reacciones anafilactoides con amenaza vital en pacientes tratados con IECAs durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano. Estas reacciones se evitaron mediante la suspensión temporal del tratamiento con el inhibidor de la ECA antes de cada aféresis.

#### *Reacciones anafilácticas durante desensibilización:*

Se han comunicado casos de pacientes que experimentaban reacciones anafilactoides mientras recibían inhibidores de la ECA durante tratamientos de desensibilización (ej. veneno de

COVERAM 5/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21340/19)  
COVERAM 5/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21341/1)  
COVERAM 10/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21342/19)  
COVERAM 10/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21343/19)

himenópteros). En estos pacientes, estas reacciones se pueden evitar mediante la retirada temporal del inhibidor de la ECA, pero reaparecen tras una reexposición inadvertida.

#### *Neutropenia /Agranulocitosis / Trombocitopenia /Anemia:*

Se ha comunicado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia, y anemia en pacientes tratados con IECAs. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, raramente se presenta neutropenia. Perindopril se debe utilizar con extrema precaución en pacientes con colagenosis vascular, terapia inmunosupresora, tratamiento con alopurinol o procainamida, o una combinación de estos factores de riesgo, especialmente si hay una alteración renal previa. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves, de los cuales algunos pocos no respondieron a una terapia antibiótica intensiva. Si se utiliza perindopril en este tipo de pacientes, se recomienda una monitorización periódica del recuento de glóbulos blancos y se deberá dar instrucciones a los pacientes para que comuniquen cualquier signo de infección (ej. dolor de garganta, fiebre).

#### *Hipertensión renovascular*

Existe un riesgo aumentado de hipotensión e insuficiencia renal en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria del único riñón funcional que son tratados con IECA (ver sección 4.3). El tratamiento con diuréticos puede ser un factor coadyuvante. La pérdida de función renal puede suceder con solo cambios menores en la creatinina sérica incluso en pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal

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

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o 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 enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver secciones 4.5 y 5.1).

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

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

#### *Aldosteronismo primario*

Generalmente los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden a fármacos antihipertensivos que actúan mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina. Por ello, no se recomienda el uso de este medicamento.

#### *Embarazo*

No se debe iniciar ningún tratamiento con IECA durante el embarazo. Excepto que se considere esencial continuar el tratamiento con los IECA, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá

COVERAM 5/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21340/19)  
COVERAM 5/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21341/1)  
COVERAM 10/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21342/19)  
COVERAM 10/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21343/19)

interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los IECA, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

### Precauciones de uso

#### *Hipotensión:*

Los inhibidores de la ECA pueden producir una disminución de la tensión arterial. Raramente se ha observado una hipotensión sintomática en pacientes con hipertensión no complicada y es más probable que suceda en pacientes con hipovolemia debida, por ejemplo, al tratamiento diurético, la dieta sin sal, la diálisis, la diarrea o los vómitos, o bien con una hipertensión grave dependiente de renina (ver secciones 4.5 y 4.8). En pacientes con un riesgo elevado de hipotensión sintomática, se monitorizarán cuidadosamente la presión arterial, la función renal y el potasio sérico durante el tratamiento con Coveram.

Se deben tener en cuenta consideraciones similares en los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular en los que una caída pronunciada de la tensión arterial pueda producir un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si se produce una hipotensión, el paciente se debe colocar en posición supina y, si fuera necesario, debe recibir una infusión intravenosa de una solución de 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%). Una hipotensión transitoria no es una contraindicación para proseguir el tratamiento, que puede reanudarse generalmente sin dificultad, una vez que aumente la presión arterial tras restablecerse la volemia.

#### *Estenosis de la válvula aórtica o mitral / cardiomiopatía hipertrófica:*

Al igual que los otros IECA, perindopril se debe utilizar con precaución en pacientes con una estenosis de la válvula mitral y con una obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, como en el caso de estenosis aórtica o de cardiomiopatía hipertrófica.

#### *Insuficiencia renal:*

En caso de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min) se recomienda un ajuste individual de dosis con los componentes individuales (ver sección 4.2).

La práctica médica habitual requiere una monitorización periódica del potasio y de la creatinina para pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.8).

En algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis arterial con un único riñón, que han sido tratados con inhibidores de la ECA, se ha observado aumento en la uricemia y la creatinina sérica, normalmente reversibles tras la discontinuación del tratamiento. Esto es especialmente probable en pacientes con insuficiencia renal. Si también está presente una hipertensión renovascular hay un aumento del riesgo de una hipotensión grave e insuficiencia renal. Algunos pacientes hipertensos sin aparente enfermedad renovascular preexistente han desarrollado aumentos en la uricemia y en la creatinina sérica, normalmente leves y transitorias especialmente cuando perindopril se ha administrado concomitantemente con un diurético. Esto es más probable que suceda en pacientes con insuficiencia renal preexistente.

#### *Insuficiencia hepática:*

Rara vez los IECA se han asociado con un síndrome que se inicia con una ictericia colestásica y evoluciona a una necrosis hepática fulminante y (en ocasiones) muerte. No se comprende el mecanismo de este síndrome. Aquellos pacientes que estén tomando IECAs y que desarrollen

COVERAM 5/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21340/19)  
COVERAM 5/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21341/1)  
COVERAM 10/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21342/19)  
COVERAM 10/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21343/19)

ictericia o un aumento notable de las enzimas hepáticas deben suspender el IECA y ser sometidos a un seguimiento médico apropiado (ver sección 4.8).

#### *Raza:*

Los IECA causan un mayor porcentaje de angioedema en pacientes de raza negra en comparación con pacientes de raza no negra.

Al igual que con otros inhibidores de la ECA, el perindopril puede ser menos eficaz en la disminución de la presión arterial en la población de raza negra que en las poblaciones de raza no negra, posiblemente debido a una mayor prevalencia de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

#### *Tos:*

Se ha descrito tos con el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Ésta se caracteriza por una tos no productiva, persistente y que desaparece al suspender el tratamiento. La tos inducida por los IECA debe ser considerada como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

#### *Intervención quirúrgica/anestesia:*

En pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que inducen hipotensión, Coveram pueden bloquear la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensadora de renina. El tratamiento debe suspenderse un día antes de la intervención quirúrgica. Si tiene lugar una hipotensión y se atribuye a este mecanismo, se puede corregir mediante aumento de la volemia.

#### *Hiperpotasemia:*

Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido perindopril. Los IECA pueden causar hiperpotasemia al inhibir la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en los pacientes con una función renal normal. Los factores de riesgo para desarrollar hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (> 70 años), diabetes mellitus, acontecimientos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica y uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (ej. espironolactona, eplerenona, triamtereno, o amilorida), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio; o aquellos pacientes tratados con otros medicamentos asociados con aumentos del potasio sérico (ej. heparina o cotrimoxazol, también denominado trimetoprima/sulfametoxazol) y especialmente antagonistas de la aldosterona o antagonistas de los receptores de angiotensina. El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio, particularmente en pacientes con insuficiencia renal, puede conducir a un aumento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, algunas veces mortales. Los diuréticos ahorradores de potasio y los antagonistas de los receptores de angiotensina deben usarse con precaución en los pacientes tratados con IECA, vigilándose el potasio sérico y la función renal. Si se considera necesario el uso concomitante de perindopril y de alguno de los fármacos antes mencionados, deberán utilizarse con precaución y con una monitorización frecuente del potasio sérico (ver sección 4.5).

#### *Pacientes diabéticos:*

COVERAM 5/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21340/19)  
COVERAM 5/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21341/1)  
COVERAM 10/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21342/19)  
COVERAM 10/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21343/19)

Los niveles de glucemia deben ser controlados cuidadosamente en aquellos pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina, durante el primer mes de tratamiento con un IECA (ver sección 4.5).

#### Relacionadas con amlodipino:

##### Precauciones de uso

No se ha establecido la seguridad y eficacia de amlodipino en crisis hipertensivas.

##### *Insuficiencia cardíaca*

Los pacientes con insuficiencia cardíaca deben ser tratados con precaución.

En un estudio a largo plazo, controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clases III y IV de la NYHA) la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo tratado con amlodipino que en el grupo placebo (ver sección 5.1). Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.

##### *Insuficiencia hepática:*

La semivida de amlodipino se prolonga y los valores AUC (área bajo la curva) son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones para su dosificación. En consecuencia, el tratamiento con amlodipino se debe iniciar con la dosis eficaz más baja del rango y se debe utilizar con precaución, tanto al inicio del tratamiento como cuando se aumente la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave se requiere un ajuste lento de la dosis y una monitorización cuidadosa.

##### *Pacientes de edad avanzada:*

En pacientes de edad avanzada, los aumentos de dosis se deben realizar con precaución (ver secciones 4.2 y 5.2).

##### *Insuficiencia renal:*

En estos pacientes, amlodipino puede usarse a dosis normales. Las variaciones de las concentraciones plasmáticas de amlodipino no se correlacionan con el grado de insuficiencia renal. Amlodipino no es dializable.

#### Relacionadas con Coveram

Todas las advertencias referidas a cada componente, relacionadas anteriormente, deben aplicarse también a la asociación fija de Coveram.

##### **Precauciones de uso**

##### *Excipientes:*

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, con déficit total de lactasa, o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.



COVERAM 5/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21340/19)  
COVERAM 5/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21341/1)  
COVERAM 10/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21342/19)  
COVERAM 10/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21343/19)

### *Interacciones*

No está recomendado el uso concomitante de Coveram con litio, diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio, o dantroleno (ver sección 4.5).

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Relacionadas con perindopril:

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

### Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema

El uso concomitante de IECA con la asociación sacubitril/valsartán está contraindicado ya que aumenta el riesgo de angioedema (ver secciones 4.3 y 4.4). No deberá iniciarse el tratamiento con sacubitril/valsartán hasta que pasen al menos 36 horas de la toma de la última dosis de perindopril. El tratamiento con perindopril no deberá iniciarse hasta que pasen al menos 36 horas de la última dosis de sacubitril/valsartán (ver secciones 4.3 y 4.4).

El uso concomitante de IECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) y gliptinas (ej., linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) puede provocar un aumento en el riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

### Medicamentos que pueden provocar hiperpotasemia:

Aunque el potasio sérico suele permanecer dentro de los niveles normales, en algunos pacientes tratados con COVERAM puede producirse una hiperpotasemia. Algunos fármacos o clases terapéuticas pueden aumentar la aparición de hiperpotasemia: aliskirén, sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio (ej., espironolactona, triamtereno o amilorida), inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II, los antiinflamatorios no esteroides (AINE), las heparinas, agentes inmunosupresores tales como la ciclosporina o el tacrolimus y la trimetoprima y el cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que se sabe que la trimetoprima actúa como un diurético ahorrador de potasio como la amilorida. La asociación de estos fármacos aumenta el riesgo de hiperpotasemia. Así pues, no se recomienda la combinación de COVERAM con los medicamentos arriba citados. Si el uso concomitante está indicado, deberán usarse con precaución, vigilando frecuentemente el potasio sérico.

### Asociaciones contraindicadas (ver sección 4.3):

#### *Aliskireno:*

El riesgo de hiperpotasemia, alteración de la función renal y morbimortalidad cardiovascular aumenta en los pacientes con diabetes o insuficiencia renal.

### Tratamientos extracorpóreos

Tratamientos extracorpóreos que implican el contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente como diálisis o hemofiltración con ciertas membranas de alto flujo (por ejemplo membranas de poliacrilonitrilo) y aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano

COVERAM 5/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21340/19)  
COVERAM 5/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21341/1)  
COVERAM 10/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21342/19)  
COVERAM 10/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21343/19)

debido al aumento del riesgo de reacciones anafilactoides graves (ver sección 4.3). Si se requiere este tratamiento, se debe considerar el uso de un tipo diferente de membranas de diálisis o una clase diferente de medicamento antihipertensivo.

Asociaciones no recomendadas (ver sección 4.4):

*Aliskireno*

El riesgo de hiperpotasemia, alteración de la función renal y morbimortalidad cardiovascular aumenta en otros pacientes que los con diabetes o insuficiencia renal.

*Tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA y un antagonista de los receptores de angiotensina:*

En la bibliografía se señala que en los pacientes con aterosclerosis diagnosticada, insuficiencia cardíaca o en aquellos con diabetes y lesiones orgánicas, el tratamiento concomitante de IECA y ARA II se asocia a una mayor frecuencia de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y alteración de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda), en comparación con el tratamiento en monoterapia con una molécula con actividad sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona. El bloqueo dual (ej.: asociación de un IECA y un ARA II) debe limitarse a casos individuales y específicos, con una vigilancia reforzada de la función renal, del nivel de potasio y de la presión arterial.

*Estramustina:*

Riesgo de aumento de las reacciones adversas como el edema angioneurótico (angioedema).

*Diuréticos ahorradores de potasio (ej. triamtereno, amilorida, etc.), sales de potasio:*

Hiperpotasemia (potencialmente mortal), especialmente junto con insuficiencia renal (efectos hiperpotasémicos aditivos).

No se recomienda la combinación de perindopril con los fármacos mencionados anteriormente (ver sección 4.4). Si, de todos modos, está indicado el uso concomitante, deberán utilizarse con precaución y con un control frecuente del potasio sérico. Para el uso de espironolactona en la insuficiencia cardíaca, ver más adelante.

*Litio:*

Durante la administración concomitante con los IECA se han notificado aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad (neurotoxicidad grave). No se recomienda el uso asociado de litio con perindopril. Si la asociación resulta necesaria, se recomienda un seguimiento cuidadoso de los niveles séricos de litio (ver sección 4.4).

Uso concomitante que requiere una precaución especial de empleo:

*Antidiabéticos (insulina, hipoglucemiantes orales):*

Estudios epidemiológicos han sugerido que la administración concomitante de inhibidores de la ECA y antidiabéticos (insulina, hipoglucemiantes orales) puede causar un aumento del efecto hipoglucemiante con riesgo de hipoglucemia. Este fenómeno parece ser más probable que se

COVERAM 5/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21340/19)  
COVERAM 5/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21341/1)  
COVERAM 10/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21342/19)  
COVERAM 10/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21343/19)

produzca durante las primeras semanas del tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal.

#### *Diuréticos no ahorradores de potasio:*

Los pacientes en tratamiento con diuréticos, y especialmente aquellos con hipovolemia o pérdida de sales, pueden experimentar una reducción excesiva en la presión arterial tras el inicio del tratamiento con inhibidores de la ECA. La posibilidad de efectos hipotensores puede reducirse mediante la interrupción del diurético, el aumento de la volemia o la toma de sal antes del inicio del tratamiento con dosis bajas y progresivas de perindopril.

*En la hipertensión arterial*, cuando el tratamiento diurético previo puede haber causado pérdida de sales o hipovolemia, debe interrumpirse el diurético antes de iniciar el inhibidor de la ECA, en cuyo caso posteriormente puede reintroducirse un diurético no ahorrador de potasio, o bien debe iniciarse un inhibidor de la ECA a una dosis baja y con un aumento progresivo de esta.

*En la insuficiencia cardíaca congestiva tratada con diuréticos*, el inhibidor de la ECA debe iniciarse a una dosis muy baja, posiblemente tras reducir la dosis del diurético no ahorrador de potasio asociado.

En cualquier caso, debe controlarse la función renal (niveles de creatinina) durante las primeras semanas de tratamiento con el inhibidor de la ECA.

#### *Diuréticos ahorradores de potasio (eplerenona, espironolactona):*

Con eplerenona o espironolactona a dosis de entre 12,5 mg y 50 mg al día y con dosis bajas de inhibidores de la ECA:

En el tratamiento de la insuficiencia cardíaca de clase II-IV (NYHA) con una fracción de eyección < 40%, y con tratamiento previo con inhibidores de la ECA y diuréticos del asa, riesgo de hiperpotasemia, potencialmente mortal, especialmente en caso de no tener en cuenta las recomendaciones de prescripción para esta combinación. Antes de iniciar la combinación, verifique la ausencia de hiperpotasemia e insuficiencia renal.

Se recomienda controlar estrechamente la potasemia y la creatinemia una vez a la semana durante el primer mes de tratamiento y, posteriormente, una vez al mes.

#### *Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) incluyendo ácido acetilsalicílico $\geq 3$ g/día:*

Cuando se administran simultáneamente IECAS con antiinflamatorios no esteroideos (es decir, ácido acetilsalicílico con pauta posológica antiinflamatoria, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos), puede producirse una atenuación del efecto antihipertensivo. El uso concomitante de IECAS y AINEs puede aumentar el riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con una función renal deficiente preexistente. La asociación se debe administrar con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben ser hidratados adecuadamente y debe considerarse un seguimiento de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y después de forma periódica.

#### ***Uso concomitante a tener en cuenta:***

##### *Simpaticomiméticos:*

Los simpaticomiméticos pueden reducir los efectos antihipertensivos de los inhibidores de la ECA.

##### *Oro:*

COVERAM 5/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21340/19)  
COVERAM 5/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21341/1)  
COVERAM 10/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21342/19)  
COVERAM 10/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21343/19)

Raramente se han comunicado reacciones nitritoides (los síntomas incluyen enrojecimiento facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes tratados con oro por vía inyectable (aurotiomalato de sodio) y con tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA incluyendo perindopril.

### Relacionados con amlodipino

#### Uso concomitante no recomendado:

Dantroleno (infusión):

En animales se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

#### Uso concomitante que requiere una precaución especial de empleo:

##### Agentes inductores del CYP3A4

Tras la administración conjunta de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe controlar la presión arterial y considerar el ajuste de la dosis durante y después de la medicación concomitante, particularmente con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, *Hypericum perforatum*)

##### Agentes inhibidores del CYP3A4:

El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino. La traducción clínica de estas variaciones de la pK puede ser más pronunciada en personas de edad avanzada. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

Existe un mayor riesgo de hipotensión en pacientes que reciben claritromicina junto con amlodipino. Se recomienda supervisar estrechamente a los pacientes cuando se administra amlodipino de forma conjunta con claritromicina

#### Uso concomitante a tener en consideración:

El efecto hipotensor de amlodipino se adiciona al efecto hipotensor de otros medicamentos con propiedades antihipertensivas.

##### Tacrolimus

Existe el riesgo de presentar niveles sanguíneos elevados de tacrolimus cuando este se administra de forma conjunta con amlodipino. Para evitar la toxicidad del tacrolimus, la administración de amlodipino a un paciente tratado con tacrolimus requiere la monitorización de los niveles sanguíneos de tacrolimús y un ajuste de la dosis de tacrolimus cuando proceda.

##### Inhibidores de mTOR (objetivo mecanicista de la rapamicina)

COVERAM 5/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21340/19)  
COVERAM 5/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21341/1)  
COVERAM 10/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21342/19)  
COVERAM 10/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21343/19)

Los inhibidores de mTOR tales como sirolimus, temsirolimus y everolimus son sustratos de CYP3A. Amlodipino es un inhibidor débil de CYP3A. Con el uso concomitante de inhibidores de mTOR, amlodipino puede aumentar la exposición de los inhibidores de mTOR.

### *Ciclosporina*

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos u otras poblaciones, a excepción de pacientes con trasplante renal, en los que se observaron aumentos variables de la concentración en el valle de actividad de la ciclosporina (media de 0 % - 40 %). Debe considerarse el seguimiento de los niveles de ciclosporina en los pacientes con trasplante renal tratados con amlodipino, procediéndose a reducciones de la dosis de ciclosporina en caso necesario.

### *Simvastatina*

La administración conjunta de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio como resultado un aumento del 77% de la exposición a simvastatina en comparación con la administración de simvastatina sola. Limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en pacientes en tratamiento con amlodipino.

### Otras asociaciones:

En estudios clínicos de interacción, amlodipino no afectó la farmacocinética de la atorvastatina, la digoxina, la warfarina,

No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o zumo de pomelo debido a que puede aumentar su biodisponibilidad en algunos pacientes dando lugar a un aumento de su efecto hipotensor.

### Relacionadas con Coveram:

#### ***Uso concomitante que requiere una precaución especial de empleo:***

##### *Baclofeno.*

Aumento del efecto antihipertensivo. Si es necesario debe realizarse una monitorización de la presión arterial adaptar la dosis del antihipertensivo.

#### ***Uso concomitante a tener en cuenta:***

##### *Agentes antihipertensivos (como los beta bloqueantes) y vasodilatadores:*

El uso concomitante de estos agentes puede aumentar los efectos hipotensores de perindopril y amlodipino.

El uso concomitante con nitroglicerina y otros nitratos u otros vasodilatadores, puede producir una mayor reducción de la presión arterial y por tanto debe valorarse con precaución.

##### *Corticoesteroides, tetracosactida*

Reducción del efecto antihipertensivo (retención de sales y agua debido a corticoesteroides).

COVERAM 5/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21340/19)  
COVERAM 5/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21341/1)  
COVERAM 10/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21342/19)  
COVERAM 10/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21343/19)

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

Aumento del efecto antihipertensivo y aumento del riesgo de hipotensión ortostática.

*Amifostina*

Puede potenciar el efecto antihipertensivo de amlodipino.

*Antidepresivos tricíclicos /antipsicóticos/anestésicos:*

Aumento del efecto antihipertensivo y aumento del riesgo de hipotensión ortostática.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

Debido a los efectos de los componentes individuales de esta asociación sobre el embarazo y la lactancia,

Coveram no está recomendado durante el embarazo. Coveram está contraindicado durante el embarazo.

Coveram no está recomendado durante la lactancia. Por tanto se debe tomar una decisión entre abandonar la lactancia o interrumpir el tratamiento con Coveram teniendo en cuenta la importancia de este tratamiento para la madre.

*Embarazo:*

Relacionado con perindopril

. El uso de los IECA está contraindicado durante el embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).
---

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con IECA, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con IECA y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a IECA durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia). (Ver también sección 5.3).

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

Se debe ejercer una observación estrecha en relación a hipotensión en lactantes cuyas madres hayan tomado IECA (ver secciones 4.3 y 4.4).

Relacionado con amlodipino

No se ha establecido la seguridad de amlodipino durante el embarazo en la especie humana. En estudios con animales se observó toxicidad reproductiva a dosis altas (ver sección 5.3).

COVERAM 5/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21340/19)  
COVERAM 5/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21341/1)  
COVERAM 10/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21342/19)  
COVERAM 10/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21343/19)

El uso durante el embarazo está únicamente recomendado si no hay otra alternativa segura y cuando la enfermedad en si misma implica un mayor riesgo para la madre y el feto.

### Lactancia:

#### Relacionado con perindopril

No se recomienda el uso de perindopril durante la lactancia ya que no se dispone de información en relación a su uso durante la misma y son preferibles los tratamientos alternativos que tengan un mejor perfil de seguridad establecido para su uso durante la lactancia, especialmente si el niño es recién nacido o prematuro.

#### Relacionado con amlodipino

Amlodipino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con un rango intercuartil del 3 al 7 %, con un máximo del 15 %. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes. Se debe decidir si continuar/interrumpir la lactancia o el tratamiento con amlodipino teniendo en cuenta el posible beneficio de la lactancia para el bebé y el posible beneficio del tratamiento para la madre.

### Fertilidad:

#### Relacionado con perindopril

No se han observado efectos sobre la capacidad reproductiva o la fertilidad.

#### Relacionado con amlodipino

Se han notificado casos de cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides en algunos pacientes tratados con bloqueantes de los canales de calcio. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos (ver sección 5.3).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios sobre los efectos de Coveram sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Amlodipino puede tener un efecto leve o moderado sobre la capacidad del paciente para conducir vehículos y utilizar máquinas. Si el paciente presenta mareos, dolor de cabeza, fatiga, abatimiento o náuseas, éstos podrían afectar su capacidad de reacción. Se recomienda precaución especialmente al inicio del tratamiento.

## **4.8 Reacciones adversas**

### **a. Resumen del perfil de seguridad**

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con perindopril y amlodipino administrados de forma separada son: edema somnolencia, mareos, cefalea (especialmente al inicio del tratamiento), disgeusia, parestesia, alteración visual (incluida diplopía), acúfenos, vértigo, palpitaciones, rubefacción, hipotensión (y efectos relacionados con hipotensión), disnea, tos, dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia, alteraciones del tránsito intestinal, diarrea, , estreñimiento, prurito, erupción cutánea, exantema, hinchazón de las articulaciones (hinchazón de tobillos), calambres musculares, fatiga y astenia.

COVERAM 5/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21340/19)  
 COVERAM 5/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21341/1)  
 COVERAM 10/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21342/19)  
 COVERAM 10/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21343/19)

b. Listado tabulado de reacciones adversas:

Se han observado las siguientes reacciones adversas durante los ensayos clínicos y/o el uso postcomercialización con perindopril o amlodipino administrados de forma separada, y según la frecuencia y la clasificación de órganos del sistema MedDRA son:

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

<i>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</i>	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Amlodipino	Perindopril
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Rinitis	Poco frecuente	Muy rara
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Eosinofilia	-	Poco frecuente*
	Leucopenia/neutropenia (ver sección 4.4)	Muy rara	Muy rara
	Agranulocitosis o pancitopenia (ver sección 4.4)	-	Muy rara
	Trombocitopenia (ver sección 4.4)	Muy rara	Muy rara
	Anemia hemolítica por enzimas específicas en pacientes con una deficiencia congénita de G-6PDH (ver sección 4.4)	-	Muy rara
	Disminución en la hemoglobina y hematocrito	-	Muy rara
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Hipersensibilidad	Muy rara	Poco frecuente
<b>Trastornos endocrinos</b>	Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)	-	Rara
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Hiperglucemia	Muy rara	-
	Hipoglucemia (ver secciones 4.4 y 4.5)	-	Poco frecuente*
	Hiponatremia	-	Poco frecuente*
	Hiperpotasemia, que revierte con la suspensión del tratamiento (ver sección 4.4)	-	Poco frecuente*
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Insomnio	Poco frecuente	-



COVERAM 5/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21340/19)  
 COVERAM 5/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21341/1)  
 COVERAM 10/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21342/19)  
 COVERAM 10/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21343/19)

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Frecuencia</b>	
		<b>Amlodipino</b>	<b>Perindopril</b>
	Cambios de humor (incluyendo ansiedad)	Poco frecuente	Poco frecuente
	Depresión	Poco frecuente	Poco frecuente*
	Alteraciones del sueño	-	Poco frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Somnolencia (especialmente al inicio del tratamiento)	Frecuente	Poco frecuente*
	Mareo (especialmente al inicio del tratamiento)	Frecuente	Frecuente
	Cefalea (especialmente al inicio del tratamiento)	Frecuente	Frecuente
	Disgeusia	Poco frecuente	Frecuente
	Temblor	Poco frecuente	-
	Hipoestesia	Poco frecuente	-
	Parestesia	Poco frecuente	Frecuente
	Síncope	Poco frecuente	Poco frecuente*
	Hipertonía	Muy rara	-
	Neuropatía periférica	Muy rara	-
	Confusión	Rara	Muy rara
	Ictus, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4)	-	Muy rara
	Trastorno extrapiramidal (síndrome extrapiramidal)	Frecuencia no conocida	
<b>Trastornos oculares</b>	Alteraciones visuales	Frecuente	Frecuente
	Diplopia	Frecuente	-
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	Acúfenos	Poco frecuente	Frecuente
	Vértigo	-	Frecuente
<b>Trastornos cardiacos</b>	Palpitaciones	Frecuente	Poco frecuente*

COVERAM 5/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21340/19)  
 COVERAM 5/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21341/1)  
 COVERAM 10/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21342/19)  
 COVERAM 10/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21343/19)

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Frecuencia</b>	
		<b>Amlodipino</b>	<b>Perindopril</b>
	Taquicardia	-	Poco frecuente*
	Angina de pecho(ver sección 4.4)	-	Muy rara
	Infarto de miocardio, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4)	Muy rara	Muy rara
	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	Poco frecuente	Muy rara
<b>Trastornos vasculares</b>	Rubefacción	Frecuente	Rara*
	Hipotensión (y efectos relacionados con la hipotensión)	Poco frecuente	Frecuente
	Vasculitis	Muy rara	Poco frecuente*
	Fenómeno de Raynaud	-	<b>No conocida</b>
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Disnea	Poco frecuente	Frecuente
	Broncoespasmo	-	Muy rara
	Tos	Poco frecuente	Frecuente
	Broncoespasmo	-	Poco frecuente
	Neumonía eosinofílica	-	Muy rara
<b>Trastornos gastro-intestinales</b>	Hiperplasia gingival	Muy rara	-
	Dolor abdominal, náuseas	Frecuente	Frecuente
	Vómitos	Poco frecuente	Frecuente
	Nausea	Frecuente	Frecuente
	Dispepsia	Frecuente	Frecuente
	Alteración del tránsito intestinal	Frecuente	-
	Sequedad de boca	Poco frecuente	Poco frecuente
	Diarrea	Frecuente	Frecuente
	Estreñimiento	Frecuente	Frecuente

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Frecuencia</b>	
		<b>Amlodipin o</b>	<b>Perindopril</b>
	Pancreatitis	Muy rara	Muy rara
	Gastritis	Muy rara	-
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Hepatitis, ictericia	Muy rara	-
	Hepatitis bien citolítica o colestática (ver sección 4.4)	-	Muy rara
	Elevación de las enzimas hepáticas (en su mayoría coincidiendo con colestasis)	Muy rara	-
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Edema de Quincke	Muy rara	-
	Angioedema de la cara, extremidades, labios, membranas mucosas, lengua, glotis y/o laringe (ver sección 4.4)	Muy rara	Poco frecuente
	Eritema multiforme	Muy rara	Muy rara
	Alopecia	Poco frecuente	-
	Púrpura	Poco frecuente	-
	Cambio de color de la piel	Poco frecuente	-
	Hiperhidrosis	Poco frecuente	Poco frecuente
	Prurito	Poco frecuente	Frecuente
	Erupción cutánea, exantema	Poco frecuente	Frecuente
	Urticaria (ver sección 4.4)	Poco frecuente	Poco frecuente
	Síndrome de Stevens-Johnson	Muy rara	-
	Dermatitis exfoliativa	Muy rara	-
	Necrolisis epidérmica tóxica	Frecuencia no conocida	-
	Penfigoide	-	Poco frecuente*
	Empeoramiento de una psoriasis	-	Rara
Reacciones de fotosensibilidad	Muy rara	Poco frecuente*-	

COVERAM 5/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21340/19)  
 COVERAM 5/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21341/1)  
 COVERAM 10/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21342/19)  
 COVERAM 10/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21343/19)

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Frecuencia</b>	
		<b>Amlodipino</b>	<b>Perindopril</b>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Hinchazón de las articulaciones (hinchazón de tobillos)	Frecuente	-
	Artralgia, mialgia	Poco frecuente	Poco frecuente
	Calambres musculares	Frecuente	Frecuente
	Dolor de espalda	Poco frecuente	-
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Alteraciones de la micción, nicturia, poliaquiuria (aumento de la frecuencia urinaria)	Poco frecuente	-
	Insuficiencia renal	-	Poco frecuente
	Insuficiencia renal aguda	-	Rara
	Anuria/oliguria	-	Rara*
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	Disfunción erectil	Poco frecuente	Poco frecuente
	Ginecomastia	Poco frecuente	-
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Edema	Muy frecuente	-
	Edema periférico	-	Poco frecuente*
	Fatiga	Frecuente	-
	Dolor de pecho	Poco frecuente	Poco frecuente*
	Astenia	Frecuente	Frecuente
	Dolor	Poco frecuente	-
	Malestar	Poco frecuente	Poco frecuente*
Pirexia	-	Poco frecuente	
<b>Exploraciones complementari</b>	Aumento de peso, pérdida de peso	Poco frecuente	-

COVERAM 5/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21340/19)  
 COVERAM 5/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21341/1)  
 COVERAM 10/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21342/19)  
 COVERAM 10/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21343/19)

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Frecuencia</b>	
		<b>Amlodipino</b>	<b>Perindopril</b>
<b>as</b>	Bilirrubina elevada en sangre	-	Poco frecuente
	Enzimas hepáticas elevadas		Poco frecuente
	Urea elevada en sangre	-	Poco frecuente*
	Creatinina elevada en sangre	-	Poco frecuente
	Disminución de la hemoglobina y disminución del hematocrito	-	Muy rara
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	Caída	-	Poco frecuente*

*\*Frecuencia obtenida a partir de datos de ensayos clínicos de acontecimientos adversos detectados después de la comercialización (notificación espontánea)*

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

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

#### **4.9 Sobredosis**

No se han notificado casos de sobredosis con Coveram en humanos.

Para amlodipino, la experiencia con sobredosis intencionada en humanos es limitada.

Síntomas: los datos disponibles sugieren que una sobredosis severa puede provocar excesiva vasodilatación periférica y, posiblemente, taquicardia refleja. Se ha informado de hipotensión sistémica marcada y, probablemente, prolongada que puede llegar incluso al shock con resultado de muerte.

En raras ocasiones se ha notificado edema pulmonar no cardiogénico como consecuencia de una sobredosis de amlodipino, que puede manifestarse con un inicio tardío (24-48 horas después de la ingestión) y requerir soporte ventilatorio. Las medidas de reanimación tempranas (incluida la sobrecarga de líquidos) para mantener la perfusión y el gasto cardíaco pueden ser factores precipitantes.

COVERAM 5/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21340/19)  
COVERAM 5/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21341/1)  
COVERAM 10/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21342/19)  
COVERAM 10/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21343/19)

Tratamiento: la hipotensión clínicamente importante, debida a una sobredosis de amlodipino, requiere medidas de apoyo cardiovascular activas, incluida la monitorización frecuente de las funciones cardíaca y respiratoria, la elevación de las extremidades y el control del volumen circulante y de la excreción de orina.

La administración de vasoconstrictores puede ser útil para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre que su administración no esté contraindicada. La administración intravenosa de gluconato de calcio puede ser de ayuda para revertir los efectos del bloqueo de los canales del calcio.

El lavado gástrico puede ser útil en algunos casos. La administración de carbón activado en voluntarios sanos, inmediatamente después o durante las dos horas siguientes a la ingestión de 10 mg de amlodipino, ha demostrado reducir de forma significativa la absorción de amlodipino. Como amlodipino se une en una elevada proporción a las proteínas plasmáticas, no es probable que la diálisis aporte beneficio alguno.

Para perindopril, están disponibles datos limitados de sobredosis en humanos. Los síntomas asociados con una sobredosis por inhibidores de la ECA pueden incluir hipotensión, shock circulatorio, alteraciones de electrolitos, fallo renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareo, ansiedad y tos.

El tratamiento recomendado para el caso de sobredosis es una infusión intravenosa de una solución salina normal. Si sobreviene una hipotensión, se debe colocar al paciente en posición de shock. Si está disponible, puede valorarse el tratamiento con una infusión de angiotensina II y/o catecolaminas por vía intravenosa. Perindopril puede eliminarse de la circulación sistémica por hemodiálisis (ver sección 4.4). Está indicado el uso de marcapasos para una bradicardia resistente a tratamiento. Se deben monitorizar de forma continua los signos vitales, electrolitos séricos y la concentración de creatinina.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la ECA y bloqueantes de los canales de calcio, código ATC: C09BB04.

#### **Perindopril:**

##### **Mecanismo de acción**

Perindopril es un inhibidor del enzima convertidor de la angiotensina (ECA), que transforma la angiotensina I en angiotensina II. La enzima convertidora o kinasa, es una exopeptidasa que permite la transformación de angiotensina I en la sustancia vasoconstrictora angiotensina II; y que causa la degradación del vasodilatador bradiquinina en un heptapéptido inactivo. La inhibición de la ECA determina un descenso de la angiotensina II plasmática que aumenta la actividad plasmática de la renina (por inhibición de la autorregulación negativa de la liberación de renina) y disminuye la secreción de aldosterona. Como la ECA inactiva la bradiquinina, su inhibición también aumenta la actividad de los sistemas locales y circulantes de calicreína-cinina (y, en consecuencia la activación

COVERAM 5/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21340/19)  
COVERAM 5/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21341/1)  
COVERAM 10/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21342/19)  
COVERAM 10/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21343/19)

del sistema de prostaglandinas). Es posible que este mecanismo contribuya al efecto hipotensor de los IECA y sea responsable, en parte, de algunos de sus efectos adversos (ej. tos).

Perindopril actúa a través de su metabolito activo, perindoprilato. Los otros metabolitos no muestran inhibición de la actividad *in vitro* de la ECA.

Eficacia clínica y seguridad

#### Hipertensión:

El perindopril actúa sobre todos los tipos de hipertensión: leve, moderada y severa; se observa un descenso de las presiones arteriales sistólica y diastólica en posición decúbito supino y en bipedestación

El perindopril reduce las resistencias vasculares periféricas, con lo que disminuye la presión arterial. En consecuencia, aumenta el flujo sanguíneo periférico, y no se modifica la frecuencia cardíaca.

El flujo sanguíneo renal aumenta por regla general, mientras que la tasa de filtración glomerular (GFR) no suele modificarse.

La actividad antihipertensiva es máxima entre 4 y 6 horas después de una dosis única y se mantiene durante al menos 24 horas: los efectos a la concentración mínima son alrededor de un 87-100 % de los efectos a la concentración máxima.

La presión arterial desciende rápidamente. En pacientes respondedores, se alcanza la normalidad en un mes y persiste sin la aparición de taquifilaxia.

La discontinuación del tratamiento no produce un efecto rebote.

Perindopril reduce la hipertrofia ventricular izquierda.

En el hombre, se han confirmado las propiedades vasodilatadoras de perindopril. Mejora la elasticidad de las arterias de gran tamaño y reduce la relación media/luz de las pequeñas arterias.

#### Pacientes con enfermedad coronaria estable:

El estudio EUROPA fue un ensayo clínico multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con una duración de 4 años.

Doce mil doscientos dieciocho (12.218) pacientes con edades superiores a 18 años fueron aleatorizados a 8 mg de perindopril terbutilamina (equivalente a 10 mg de perindopril arginina) (n=6.110) ó placebo (n=6.108).

La población del ensayo tenía signos de enfermedad arterial coronaria sin manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca. En total, el 90% de los pacientes tenía antecedentes de infarto de miocardio y/o una revascularización coronaria. La mayoría de los pacientes recibió la medicación del estudio añadida al tratamiento convencional que incluía antiagregantes plaquetarios, hipolipemiantes y beta bloqueantes.

El criterio principal de eficacia fue una variable combinada compuesta por mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y/o paro cardíaco con reanimación exitosa. El tratamiento con 8 mg de perindopril terbutilamina (equivalente a 10 mg de perindopril arginina) una vez al día consiguió una reducción absoluta significativa de 1,9% en la variable principal de eficacia (reducción del riesgo relativo del 20%, IC 95% [9,4- 28,6] – p<0,001).

COVERAM 5/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21340/19)  
COVERAM 5/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21341/1)  
COVERAM 10/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21342/19)  
COVERAM 10/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21343/19)

En los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y/o revascularización, se observó una reducción absoluta del 2,2% en la variable principal en comparación con el placebo, que se correspondió con una reducción del riesgo relativo del 22,4% (IC 95% [12,0- 31,6] –  $p < 0,001$ ).

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

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

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

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

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

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

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

### **Amlodipino:**

#### **Mecanismo de acción**

El amlodipino es un inhibidor del flujo de entrada de los iones de calcio, del grupo de las dihidropiridinas (bloqueante de los canales lentos del calcio o antagonista de los iones calcio) que inhibe la entrada transmembranaria de calcio en el músculo liso vascular y cardíaco.

El mecanismo de acción antihipertensivo de amlodipino es debido al efecto directo relajante sobre el músculo liso vascular. El mecanismo exacto por el que amlodipino reduce la angina de pecho no está completamente clarificado; sin embargo amlodipino reduce la isquemia total mediante las dos acciones siguientes:

- Amlodipino dilata las arteriolas periféricas y por ello, reduce la resistencia periférica total (postcarga), frente a la que trabaja el corazón. Como la frecuencia cardíaca permanece estable,



COVERAM 5/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21340/19)  
 COVERAM 5/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21341/1)  
 COVERAM 10/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21342/19)  
 COVERAM 10/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21343/19)

esta reducción de la carga cardiaca da lugar a una reducción del consumo energético del miocardio, así como de sus necesidades de oxígeno.

- El mecanismo de acción de amlodipino también implica probablemente la dilatación de las grandes arterias coronarias, así como de las arteriolas coronarias, tanto en las zonas normales, como en las isquémicas. Esta dilatación aumenta el aporte de oxígeno al miocardio en pacientes con espasmo de las arterias coronarias (angina de Prinzmetal o variante).

### Eficacia clínica y seguridad

En los enfermos hipertensos, la administración de una vez al día logra reducciones clínicamente significativas de la presión arterial, tanto en posición supina como en bipedestación, a lo largo de 24 horas. Debido a su lento inicio de acción, la hipotensión aguda no es una característica de la administración de amlodipino.

En pacientes con angina, la administración de amlodipino una vez al día produce un incremento en el tiempo total de ejercicio, tiempo hasta la aparición de la angina y tiempo hasta la depresión de 1 mm del segmento ST y disminuye tanto la frecuencia de ataques de angina como el consumo de comprimidos de nitroglicerina.

Amlodipino no se ha relacionado con ningún efecto metabólico adverso ni con alteraciones de los lípidos plasmáticos y es adecuado para su administración a enfermos con asma, diabetes y gota.

### Pacientes con enfermedades arteriales coronarias (EAC):

Se ha evaluado la eficacia de amlodipino en la prevención de eventos clínicos en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) de forma independiente, en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo en 1.997 pacientes: Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT). De estos pacientes, 663 fueron tratados con 5-10 mg de amlodipino, 673 pacientes fueron tratados con 10-20 mg de enalapril y 655 pacientes fueron tratados con placebo, además de la atención estándar con estatinas, betabloqueantes, diuréticos y ácido acetilsalicílico, durante 2 años. Los resultados principales de eficacia se presentan en la Tabla 1. Los resultados indican que el tratamiento con amlodipino se asoció a un menor número de hospitalizaciones por angina de pecho y procedimientos de revascularización en pacientes con EAC.

<b>Tabla 1. Incidencia de los resultados clínicamente significativos en el CAMELOT</b>					
Resultados	Porcentaje de eventos cardiovasculares Nº. (%)			Amlodipino vs. Placebo	
	Amlodipino	Placebo	Enalapril	Hazard Ratio (IC del 95%)	Valor de P
<i>Objetivo principal</i>					
Reacciones adversas cardiovasculares	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	,003
<i>Componentes individuales</i>					
Revascularización coronaria	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	,03
Hospitalización por angina	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	,002
IM no mortal	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	,37
Accidente cerebrovascular-AIT	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	,15

COVERAM 5/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21340/19)  
 COVERAM 5/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21341/1)  
 COVERAM 10/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21342/19)  
 COVERAM 10/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21343/19)

Muerte cardiovascular	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	,27
Hospitalización por Insuficiencia cardíaca congestiva - ICC	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	,46
Reanimación tras paro cardíaco	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	,04
Reinicio de la enfermedad vascular periférica	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	,24

Abreviaturas: ICC, insuficiencia cardíaca congestiva; IC, intervalo de confianza; IM, infarto de miocardio; AIT, ataque isquémico transitorio.

#### Insuficiencia cardíaca:

Estudios hemodinámicos y ensayos clínicos controlados basados en pruebas de esfuerzo, en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases II-IV de la NYHA, han mostrado que amlodipino no produjo deterioro clínico, determinado por la tolerancia al ejercicio, fracción de eyección ventricular izquierda y sintomatología clínica.

Un estudio controlado con placebo (PRAISE) diseñado para evaluar pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases III-IV de la NYHA que recibían digoxina, diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) ha demostrado que amlodipino no produjo un incremento del riesgo de mortalidad o de morbilidad y mortalidad combinadas en pacientes con insuficiencia cardíaca.

En un estudio de seguimiento a largo plazo, controlado con placebo (PRAISE-2) de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases III y IV de la NYHA sin síntomas clínicos o datos objetivos que sugiriesen una enfermedad isquémica subyacente, a dosis estables de inhibidores de ECA, digitálicos, y diuréticos, amlodipino no afectó la mortalidad cardiovascular total. En esta misma población amlodipino se asoció con un aumento de casos de edema pulmonar.

#### Estudio sobre el tratamiento para prevenir ataques al corazón (ALLHAT):

Un estudio randomizado de morbilidad –mortalidad en régimen de doble ciego denominado “Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial” (ALLHAT) fue realizado para comparar los nuevos tratamientos: amlodipino 2,5-10 mg/d (antagonista del calcio) o lisinopril 10-40 mg/d (inhibidor de la ECA) como tratamientos de primera línea con el del diurético tiazídico, clortalidona 12,5-25 mg/d en hipertensión leve a moderada.

Un total de 33.357 pacientes hipertensos de 55 años o mayores fueron randomizados y se les realizó un seguimiento durante una media de 4,9 años. Los pacientes tenían al menos un factor de riesgo adicional de enfermedad coronaria, incluyendo: infarto de miocardio previo o ictus > de 6 meses antes de la inclusión en el estudio o documentación de otra enfermedad cardiovascular arteriosclerótica (en general 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada por electrocardiograma o ecocardiografía (20,9%) y, fumador de cigarrillos activo (21,9%).

El criterio principal de valoración fue una variable combinada compuesta por la presencia de enfermedad coronaria mortal o infarto de miocardio no mortal. No se observó una diferencia significativa en la variable principal entre el tratamiento basado en amlodipino y el tratamiento basado en clortalidona: RR 0,98 (IC 95% (0,90-1,07) p=0.65). Entre las variables secundarias, la incidencia de insuficiencia cardíaca (componente de un criterio de valoración cardiovascular combinado) fue significativamente mayor en el grupo de amlodipino en comparación con el grupo de clortalidona (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, (IC 95% [1,25-1,52] p<0.001)). Sin embargo, no hubo

COVERAM 5/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21340/19)  
COVERAM 5/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21341/1)  
COVERAM 10/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21342/19)  
COVERAM 10/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21343/19)

diferencia significativa en todas las causas de mortalidad entre el tratamiento basado en amlodipino y el tratamiento basado en clortalidona, RR 0,96 (IC 95% [0,89-1,02] p=0.20).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

La tasa y velocidad de absorción de perindopril y amlodipino a partir de Coveram no son significativamente diferentes, respectivamente, de la tasa y velocidad de absorción de perindopril y amlodipino a partir de las formulaciones de los comprimidos individuales.

### Perindopril:

#### Absorción

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

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

Dado que la ingesta de alimentos disminuye la conversión a perindoprilato, y por tanto la biodisponibilidad, perindopril arginina debe administrarse en una única dosis diaria por la mañana antes del desayuno.

Se ha demostrado una relación lineal entre la dosis de perindopril y su exposición plasmática.

#### Distribución

El volumen de distribución es aproximadamente 0,2 l/kg para perindoprilato libre. La unión del perindoprilato a proteínas plasmáticas es del 20%, principalmente a la enzima convertidora de angiotensina, pero es dependiente de la concentración.

#### Eliminación

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

#### Poblaciones especiales

La eliminación del perindoprilato es más lenta en pacientes de edad avanzada y también en pacientes con insuficiencia cardíaca o renal (ver sección 4.2). Por tanto, la práctica médica normal incluirá una monitorización frecuente de la creatinina y el potasio.

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

En el paciente cirrótico, la cinética del perindopril se ve modificada: la eliminación hepática de la molécula precursora disminuye a la mitad. Sin embargo, la cantidad de perindoprilato formado no disminuye, por tanto no se precisa ningún ajuste de dosis (ver secciones 4.2 y 4.4).

### Amlodipino:

#### Absorción

COVERAM 5/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21340/19)  
COVERAM 5/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21341/1)  
COVERAM 10/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21342/19)  
COVERAM 10/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21343/19)

Después de la administración oral de dosis terapéuticas, amlodipino se absorbe bien, alcanzando concentraciones máximas en la sangre a las 6-12 horas de la administración. La biodisponibilidad absoluta ha sido estimada entre el 64 y el 80%.

#### Distribución

El volumen de distribución es aproximadamente de 21 l/Kg. En estudios *in vitro* se ha demostrado que aproximadamente un 97,5% del amlodipino circulante se une a proteínas plasmáticas.

La biodisponibilidad de amlodipino no se ve afectada por la ingesta de alimentos.

#### Eliminación

La semivida plasmática de eliminación final es de unas 35-50 horas, y permite la administración una vez al día. Amlodipino se metaboliza ampliamente en el hígado hasta metabolitos inactivos eliminándose por la orina hasta el 10% del fármaco inalterado y el 60% de los metabolitos.

#### Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: el tiempo para alcanzar las máximas concentraciones plasmáticas de amlodipino es similar a pacientes de edad avanzada y en pacientes más jóvenes. El aclaramiento de Amlodipino tiende a disminuir con los consiguientes aumentos en el AUC y en la vida media de eliminación en pacientes de edad avanzada. El aumento de la AUC y la semivida de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fueron los esperados para el grupo de edad de los pacientes estudiados.

Pacientes con insuficiencia hepática: En relación con la administración de amlodipino, los datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática son muy limitados. En pacientes con insuficiencia hepática el aclaramiento de amlodipino disminuye, lo que origina una mayor semivida y un incremento del AUC de aproximadamente 40-60%.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

#### Perindopril:

En estudios de toxicidad crónica oral (ratas y monos), el órgano diana es el riñón, con una alteración reversible.

No se ha observado mutagenicidad en estudios *in vitro* o *in vivo*.

Los estudios toxicológicos de reproducción (ratas, ratones, conejos y monos) no mostraron signos de embriotoxicidad o teratogenicidad. Sin embargo, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, como clase, han mostrado inducir efectos adversos en la fase final del desarrollo fetal, resultando en muerte fetal y efectos congénitos en roedores y conejos: se han observado lesiones renales y un aumento en la mortalidad peri y postnatal. La fertilidad no se vio afectada en ratas macho ni hembra.

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

#### Amlodipino:

Toxicología reproductiva

Los estudios de reproducción en ratas y ratones han demostrado retraso en el parto, prolongación del tiempo del parto y disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg.

COVERAM 5/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21340/19)  
COVERAM 5/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21341/1)  
COVERAM 10/5 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21342/19)  
COVERAM 10/10 COMPRIMIDOS (PERINDOPRIL ARGININA/AMLODIPINO BESILATO) (REG. ISP N° F-21343/19)

#### Alteraciones de la fertilidad

No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos y hembras tratados 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis hasta 10 mg/kg /día (8 veces \* la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). En otro estudio con ratas en el que ratas macho fueron tratadas con besilato de amlodipino durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana basada en  $\text{mg}/\text{kg}$ , se encontró un descenso en plasma de la hormona folículo-estimulante y la testosterona, así como la disminución de la densidad de espermatozoides y en el número de células espermáticas y de Sertoli.

#### Carcinogénesis, mutagénesis

Las ratas y los ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5, 1,25 y 2,5  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$  no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar para ratones y el doble\* para las ratas de la dosis máxima recomendada en clínica de 10 mg en base a  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para los ratones pero no para las ratas.

Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el medicamento ni a nivel genético como cromosómico.

\*Basado en un paciente de 50 kg de peso.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

De acuerdo a la última fórmula autorizada en el registro sanitario

### 6.2 Incompatibilidades

No procede

### 6.3 Periodo de validez

3 años

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. Conservar en el embalaje original.

Conservar a una temperatura inferior a 30°C.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Comprimidos en envase de polipropileno provisto de un dispensador de comprimidos de polietileno de baja densidad y de un tapón de polietileno de baja densidad conteniendo un gel desecante.

## Bibliografía

Información científica de Les Laboratoires Servier, Francia