República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-9433-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 21 de Noviembre de 2019

Referencia: EX-2018-59653058-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-59653058-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TRITACE / RAMIPRIL - HIDROCLOROTIAZIDA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RANURADOS, RAMIPRIL 5 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg; RAMIPRIL 10 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg – RAMIPRIL 10 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg; aprobada por Certificado Nº 44.766.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TRITACE / RAMIPRIL - HIDROCLOROTIAZIDA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RANURADOS, RAMIPRIL 5 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg; RAMIPRIL 10 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg – RAMIPRIL 10 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-92211634-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-92211802-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 44.766, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2018-59653058-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.11.21 09:25:36 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.21 09:25:39 -03:00

SANOFI

PROSPECTO DE INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

TRITACE® HCT
RAMIPRIL – HIDROCLOROTIAZIDA 5/25 mg; 10/12,5 mg; 10/25 mg
Comprimidos ranurados – vía oral

VENTA BAJO RECETA INDUSTRIA ITALIANA

FORMULA

- Cada comprimido ranurado 5/25 mg contiene:
Ramipril: 5 mg
Hidroclorotiazida: 25 mg
Excipientes: almidón pregelatinizado; celulosa microcristalina; estearilfumarato de sodio; hidroxipropilmetilcelulosa.
- Cada comprimido ranurado 10/12,5 mg contiene:
Ramipril: 10 mg
Hidroclorotiazida: 12,5 mg
Excipientes: hidroxipropilmetilcelulosa; almidón pregelatinizado; celulosa microcristalina; óxido férrico rojo (E172); óxido férrico amarillo; estearilfumarato de sodio.
- Cada comprimido ranurado 10/25 mg contiene:
Ramipril: 10 mg
Hidroclorotiazida: 25 mg
Excipientes: hidroxipropilmetilcelulosa; almidón pregelatinizado; celulosa microcristalina; óxido férrico rojo (E172); estearilfumarato de sodio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivo indicado en pacientes en quienes resulta adecuada una terapia combinada (asociación de un inhibidor de la ECA y un diurético).
Código ATC: C09BA05

INDICACIONES

Para disminuir la presión en hipertensión arterial esencial, cuando está indicado el tratamiento con esta combinación de drogas.
Tritace® HCT no representa un tratamiento de elección para el hiperaldosteronismo primario.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

ACCION FARMACOLOGICA
Ramipril. El ramiprilato, metabolito activo de la prodroga ramipril, inhibe la enzima dipeptidilcarboxipeptidasa I (sinónimos: enzima convertidora de angiotensina [ECA], quininasa II). En plasma y tejido, esta enzima cataliza la conversión de la angiotensina I en la sustancia vasoconstrictora activa angiotensina II, y también la descomposición de la bradiquinina (activo vasodilatador). El hecho de que haya menor formación de angiotensina II y la inhibición de la degradación de bradiquinina provoca vasodilatación.
Como la angiotensina II también estimula la liberación de aldosterona, el ramiprilato provoca una reducción de la secreción de aldosterona. El aumento de la actividad de bradiquinina probablemente contribuye a los efectos cardioprotectores y endotelioprotectores observados en experimentos con animales. No se ha determinado aún en qué medida esto es también responsable de ciertos efectos no deseados (por ej., tos irritativa).
Los inhibidores de la ECA son efectivos hasta en pacientes con hipertensión con renina baja. La respuesta media a la monoterapia con un inhibidor de la ECA fue más baja en los pacientes

Sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 21.602
Director Técnico
Apoderado
IF-2019-49006722-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-32211634-APN-DERM#ANMAT

hipertensos de raza negra (afrocaribeños, normalmente una población hipertensa de baja renina) que en los que no pertenecían a la misma.

Hidroclorotiazida. La hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. Inhibe la reabsorción de sodio y cloruro en el túbulo distal. El incremento de la excreción renal de estos iones es acompañado por un aumento en la producción total de orina (debido a la ligadura osmótica de agua). Mientras que la excreción de potasio y magnesio se incrementa, disminuye la excreción de ácido úrico. Dosis elevadas conducen a un incremento de la excreción de bicarbonatos y el tratamiento a largo plazo disminuye la excreción de calcio.

Los posibles mecanismos de acción antihipertensiva de la hidroclorotiazida podrían ser la modificación del balance de sodio, la reducción en el agua extracelular y en el volumen de plasma, un cambio en la resistencia vascular renal, como así también una reducción a la respuesta a norepinefrina y angiotensina II.

- **Características farmacodinámicas**

Ramipril. La administración de ramipril provoca una marcada reducción de la resistencia arterial periférica. En general, no se producen cambios importantes en el flujo renal plasmático y en la tasa de filtración glomerular.

La administración de ramipril en pacientes con hipertensión provoca reducción de la presión arterial supina y de pie sin aumento compensatorio de la frecuencia cardíaca.

En la mayoría de los pacientes, la aparición del efecto antihipertensivo de una sola dosis se hace evidente 1 a 2 horas después de la administración oral. El efecto máximo de una dosis única se alcanza normalmente 3 a 6 horas después de la administración oral. El efecto antihipertensivo de una sola dosis dura normalmente 24 horas.

El efecto antihipertensivo máximo del tratamiento continuo con ramipril es generalmente evidente después de 3 a 4 semanas. Se ha demostrado que el efecto antihipertensivo se mantiene bajo tratamiento de largo plazo de 2 años de duración.

La interrupción abrupta de ramipril no produce un rápido y excesivo aumento por rebote en la presión arterial.

Estudios in-vitro demostraron una constante inhibitoria global de ramiprilato de 7 pmol/l y una vida media de disociación del ramiprilato de la ECA de 10,7 horas, lo que indica una elevada potencia.

Hidroclorotiazida. La excreción de agua y electrolitos comienza aprox. 2 horas después de la administración, alcanzan su máximo entre 3 a 6 horas después y perduran de 6 a 12 horas.

El efecto antihipertensivo aparece luego de 3 ó 4 días, y puede continuar hasta una semana después de la suspensión de la terapia.

Durante tratamientos prolongados, el efecto antihipertensivo también se observa con dosis más bajas que aquellas necesarias para el efecto diurético.

El efecto antihipertensivo se acompaña por leves incrementos en la fracción filtrada, la resistencia renal vascular y la actividad plasmática de la renina.

Las dosis elevadas de hidroclorotiazida causan disminución en el volumen de plasma, la tasa de filtración glomerular, el flujo renal plasmático y en la presión sanguínea arterial media.

Durante tratamientos prolongados a dosis bajas, el volumen de plasma permanece bajo mientras que la potencia cardíaca y la tasa de filtración glomerular retornan a los niveles anteriores al inicio del tratamiento. La presión sanguínea arterial media permanece baja y la resistencia vascular sistémica disminuye.

Los diuréticos tiazídicos pueden inhibir la lactancia.

<u>Cáncer de piel no melanoma</u>

Según los datos disponibles de dos estudios epidemiológicos basados en los registros nacionales de cáncer de Dinamarca, se ha observado una asociación dosis dependiente acumulativa entre hidroclorotiazida y cáncer de piel no melanoma. Un estudio incluyó una población compuesta por 71.533 casos de cárcinoma de células basales (CCB) y 8.629 casos de carcinoma de células escamosas (CCE) comparados con 1.430.883 y 172.462 controles de población, respectivamente. El uso de dosis elevadas de hidroclorotiazida (> 50,000 mg acumulativos) se asoció con un OR ajustado

sanofi-aventis argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico
Apoderado

de 1.29 (IC 95%: 1,23-1,35) para CCBy 3.98 (IC 95%: 3,68-4,31) para CCE. Se observó una clara relación dosis-respuesta acumulativa tanto para CCB como para CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el riesgo de cáncer de labio y la exposición a hidroclorotiazida: 633 casos de cáncer de labio se compararon con 63.067 controles de población. Se demostró una clara relación de dosis-respuesta acumulativa con un OR ajustado de 2,1 (IC del 95%: 1.7-2.6) para uso permanente, OR 3,9 (3,0-4,9) para uso elevado (al menos 25.000 mg) y OR 7,7 (5,7-10,5) para la dosis acumulada más alta (al menos 100.000 mg)

FARMACOCINÉTICA

Ramipril. La pro-droga ramipril experimenta un extenso metabolismo hepático de primer paso, que es esencial para la formación del único metabolito activo, el ramiprilato (por hidrólisis, que se produce principalmente en el hígado). Además de esta activación en ramiprilato, el ramipril es glucuronizado y transformado en ramipril-dicetopiperazina (éster). El ramiprilato también es glucuronizado y transformado en ramiprilato-dicetopiperazina (ácido).

Como consecuencia de esta activación/metabolización de la prodroga, aprox. el 20% del ramipril administrado por vía oral se encuentra biodisponible.

La biodisponibilidad del ramiprilato después de la administración oral de 2,5 y 5 mg de ramipril es de aprox. 45%, comparada con su disponibilidad después de la administración intravenosa de las mismas dosis.

Tras la administración oral de 10 mg de ramipril radiomarcado, aprox. el 40% de la radiactividad total es excretada en las heces y aprox. el 60% en orina. Después de la administración intravenosa de ramipril, se detectó aprox. 50 a 60% de las dosis en la orina (como ramipril y sus metabolitos) y aprox. el 50% se eliminó aparentemente por vías no renales. Después de la administración intravenosa de ramiprilato, se halló aprox. el 70% de la sustancia y sus metabolitos en la orina, lo que indica una eliminación no renal de ramiprilato de aprox. 30%. Después de la administración oral de 5 mg de ramipril en pacientes con drenaje de los conductos biliares, se excretó aproximadamente la misma cantidad de ramipril y sus metabolitos en la orina y la bilis durante las primeras 24 horas.

Aprox. 80 a 90% de los metabolitos en orina y bilis han sido identificados como ramiprilato o metabolitos de ramiprilato. El glucurónido de ramipril y ramipril-dicetopiperazina representaron aprox. 10 a 20% de la cantidad total, mientras que el ramipril no metabolizado ascendió a aprox. 2%.

Los estudios en animales lactantes han demostrado que ramipril pasa a la leche.

El ramipril es rápidamente absorbido después de la administración oral. Sobre la base de las mediciones de la radiactividad recuperada en la orina, que es sólo una de las vías de eliminación, la absorción de ramipril es por lo menos del 56%. La administración de ramipril simultáneamente con alimentos no tuvo ningún efecto significativo sobre la absorción.

Las concentraciones plasmáticas máximas de ramipril se alcanzan dentro de la hora posterior a la administración oral. La vida media de eliminación de ramipril es de aprox. una hora. Las concentraciones plasmáticas máximas de ramiprilato se alcanzan 2 a 4 horas después de la administración oral de ramipril.

Las concentraciones plasmáticas de ramiprilato disminuyen de manera polifásica. La fase de distribución y eliminación inicial tiene una vida media de aprox. 3 horas. Le siguen una fase intermedia (vida media de aprox. 15 horas) y una fase terminal con concentraciones plasmáticas de ramiprilato muy bajas y una vida media de aprox. 4 a 5 días.

Esta fase terminal se debe a la lenta disociación del ramiprilato de la fuerte pero saturable ligadura a la ECA.

No obstante esta prolongada fase terminal, una dosis diaria única de 2,5 mg de ramipril o más, produce concentraciones plasmáticas de ramiprilato en estado de equilibrio después de aprox. 4 días. La vida media "efectiva", que es importante para la posología, es de 13 a 17 horas en condiciones de dosis múltiples.

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución sistémica de ramipril es de aprox. 90 litros y el volumen de distribución sistémica relativo del ramiprilato es de aprox. 500 litros.

La unión a proteínas de ramipril y ramiprilato es de aprox. 73% y aprox. 56%, respectivamente.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico
Apoderado

IF-2019-49900722-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-92211634-APN-DERM#ANMAT

SANOFI

En sujetos sanos de entre 65 y 76 años de edad, la cinética de ramipril y ramiprilato es similar a la de los sujetos sanos jóvenes.
La excreción renal de ramiprilato se reduce en pacientes con deterioro de la función renal y el clearance renal de ramiprilato es proporcional al clearance de creatinina. Esto da lugar a concentraciones plasmáticas elevadas de ramiprilato, las que disminuyen más lentamente que en las personas con la función renal normal.
Cuando se administran dosis altas (10 mg) de ramipril, el deterioro de la función hepática retarda la activación de ramipril en ramiprilato, lo que provoca elevados niveles plasmáticos de ramipril y disminuye la velocidad de eliminación de ramiprilato.
Al igual que en las personas sanas y en los pacientes con hipertensión, no se observó acumulación relevante de ramipril y ramiprilato después de la administración oral de 5 mg de ramipril, una vez al día durante dos semanas, en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.
Hidroclorotiazida. Aprox. el 70% de la hidroclorotiazida se absorbe después de la administración oral y su biodisponibilidad es de aprox. 70%.
Las concentraciones plasmáticas máximas de 70 ng/ml fueron alcanzadas de 1,5 a 4 horas después de la administración oral de 12,5 mg de hidroclorotiazida, las concentraciones máximas de 142 ng/ml de 2 a 5 horas después de la administración oral de 25 mg de hidroclorotiazida, y las concentraciones máximas de 260 ng/ml de 2 a 4 horas después de una toma oral de 50 mg de hidroclorotiazida. Aprox. el 40% de hidroclorotiazida está ligada a las proteínas plasmáticas.
La hidroclorotiazida es prácticamente excretada casi en forma total (más del 95%) por vía renal bajo una forma no metabolizada. Después de la administración oral de una sola dosis, 50 a 70% es excretado antes de las 24 horas. Tan solo 60 minutos después de la toma aparecen en la orina cantidades detectables de la droga.
La vida media de eliminación es de 5 a 6 horas. En pacientes con insuficiencia renal la excreción se reduce y la vida media se prolonga. El clearance renal de hidroclorotiazida se correlaciona estrechamente con el clearance de creatinina. En pacientes con tasas de filtración glomerular menores a 10 ml/min solo el 10% de la dosis administrada fue encontrada en la orina. Estudios más recientes indican que parte de la droga es excretada por vías no renales (bilis).
La hidroclorotiazida pasa a la leche materna en pequeñas cantidades.
No se han notado cambios relevantes en la farmacocinética de hidroclorotiazida en pacientes con cirrosis hepática. No hay estudios disponibles sobre la farmacocinética de la droga en pacientes con insuficiencia cardíaca.
Ramipril e hidroclorotiazida. La administración concurrente de ramipril e hidroclorotiazida no tiene influencia sobre la biodisponibilidad de cada uno de los componentes administrados separadamente.
La combinación en un comprimido de dosis fijas de ramipril y de hidroclorotiazida podría ser considerada bioequivalente a la combinación libre de cápsulas de ramipril y de hidroclorotiazida.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosificación está basada en el efecto buscado y en la tolerancia del paciente a la droga.

- **Administración**
  Ingerir los comprimidos de Tritace® HCT sin masticarlos ni aplastarlos, con cantidad suficiente de agua (aproximadamente medio vaso). Los alimentos no afectan la absorción de Tritace® HCT, lo que le permite ser administrado antes, durante o después de las comidas.
- **Dosificación**
  Comprimidos ranurados de 5/25 mg
  La siguiente dosificación se aplica en ausencia de las circunstancias especiales detalladas más abajo.
  La dosis inicial diaria usual es de 2,5 mg de ramipril y 12,5 mg de hidroclorotiazida. Si fuera necesario, la dosis se puede incrementar a intervalos de 2 a 3 semanas.
  Comprimidos ranurados de 10/12,5 mg y de 10/25 mg

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico
Apoderado

IF-2019-49006722-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-92211634-APN-DERM#ANMAT

SANOFI

Un comprimido una vez al día en pacientes cuya presión arterial está controlada con ramipril e hidroclorotiazida administradas en forma individual a las mismas dosis, o en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con ramipril 10 mg solo.

La dosis diaria máxima permitida es de 10 mg de ramipril y 50 mg de hidroclorotiazida.
En la mayoría de los casos, después de 2,5 mg de ramipril /12,5 mg de hidroclorotiazida a 5 mg de ramipril /25 mg de hidroclorotiazida diario de Tritace® HCT.,la presión sanguínea bajará en cantidad suficiente.
En general, se recomienda administrar la dosis diaria por la mañana en una única toma.

Dosificación en circunstancias especiales
Niños. Tritace® HCT no se recomienda para uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la insuficiencia de datos sobre seguridad y eficacia. (Léase *"Advertencias"*).
Pacientes de edad avanzada. Las dosis iniciales deben ser más bajas y el ajuste de la dosis debe ser incrementada gradualmente, debido a una mayor posibilidad de efectos indeseables sobre todo en pacientes muy ancianos y delicados. (Léase *"Precauciones"*).
Deterioro renal grave. Tritace® HCT está contraindicado en pacientes con deterioro renal grave (clearance de creatinina <30 ml/min por 1,73 m^2 de superficie corporal) y en pacientes dializados. (Léase *"Contraindicaciones"*).
Deterioro renal moderado. (Clearance de creatinina entre 60 y 30 ml/min por 1,73 m^2 de área de superficie corporal). El tratamiento debe comenzar con ramipril como monoterapia, en una dosis diaria de 1,25 mg. Después de incrementar gradualmente la dosis de ramipril, iniciar la medicación con Tritace® HCT con una dosis de 2,5 mg de ramipril y 12,5 mg de hidroclorotiazida una vez por día. En estos pacientes la máxima dosis diaria permitida es de 5 mg de ramipril y 25 mg de hidroclorotiazida. Tritace® HCT 10/12,5 mg y 10/25 mg no deben usarse en estos pacientes.
Deterioro hepático grave. Tritace® HCT está contraindicado en estos pacientes. (Léase *"Contraindicaciones"*).
Deterioro hepático leve o moderado. En pacientes con deterioro hepático leve a moderado, el tratamiento con Tritace® HCT debe ser iniciado sólo bajo estricta supervisión médica y la dosis máxima diaria es de 2,5 mg de ramipril. Tritace® HCT 5 mg/25 mg, 10 mg/12,5 mg y 10 mg/25 mg no deben utilizarse en estos pacientes.
Pacientes previamente tratados con diuréticos. Considerar la suspensión del diurético por lo menos 2 ó 3 días -o con mayor tiempo de anticipación (dependiendo de la duración de la acción del diurético)- antes de iniciar el tratamiento con Tritace® HCT, o al menos reducir la dosis.
Si no fuera posible suspender el diurético, iniciar el tratamiento con la mínima dosis posible de ramipril (1,25 mg diarios) en monoterapia. Subsecuentemente, debe hacerse el cambio a una dosis diaria inicial de Tritace® HCT que no exceda 2,5 mg de ramipril /12,5 mg de hidroclorotiazida por día.

CONTRAINDICACIONES:

Tritace® HCT no debe utilizarse en pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida a ramipril o a cualquier otro inhibidor de la ECA, hidroclorotiazida, otros diuréticos tiazídicos, sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes (Léase *"Composición"*).
- Historia de angioedema.
- Deterioro severo de la función renal (con clearance de creatinina inferior a 30 ml/min por 1,73 m^2 de área de superficie corporal) y en pacientes en diálisis.
- Reducción del flujo por estrechamiento (estenosis hemodinámicamente relevante) de la arteria renal, bilateral o unilateral en el riñón único.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico
Apoderado

SANOFI

- Desórdenes significativos del contenido de sales del cuerpo (desórdenes electrolíticos clínicamente relevantes -por ej., hipopotasemia, hiponatremia o hipercalcemia) que podrían empeorar si se sigue un tratamiento con Tritace® HCT.
- Deterioro severo de la función hepática.
- En pacientes con diabetes o con insuficiencia renal moderada o severa (clearance de creatinina <60 ml / min) en combinación con medicamentos que contengan aliskiren.
- En pacientes con nefropatía diabética en combinación con un Antagonista de los receptores de Angiotensina II (ARAIIs).
- Embarazo y lactancia.
- Evitar el uso concomitante de inhibidores de la ECA y tratamientos extracorpóreos que provoquen contacto de la sangre con superficies de carga negativa debido a que esto puede conducir a severas reacciones anafilactoides. Entre estos tratamientos extracorpóreos están incluidas diálisis o hemofiltración con ciertas membranas de alto flujo (por ej., membranas de poliacrilonitrilo), y aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano.
- Tratamiento concomitante con sacubitril/Valsartán. No inicie TRITACE® HCT hasta que se elimine sacubitril/Valsartán del cuerpo. En caso de cambio de TRITACE® HCT a sacubitril/Valsartán, no inicie sacubitril/Valsartán hasta que TRITACE® HCT se elimine del cuerpo.

ADVERTENCIAS

- **Cáncer de piel no melanoma:**

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no melanoma y de labio [carcinoma de células basales (CCB) y carcinoma de células escamosas (CCE)] con el aumento de la dosis acumulada de exposición a hidroclorotiazida en dos estudios epidemiológicos basados en registros nacionales de cáncer de Dinamarca. Las acciones fotosensibilizadoras de la hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo para el cáncer de piel no melanoma y de los labios. Los pacientes que toman hidroclorotiazida deben ser informados del riesgo de cáncer no melanoma de piel y de labio y se les debe recomendar que revisen regularmente su piel para detectar nuevas lesiones e informen de inmediato cualquier lesión sospechosa en la piel. Se recomienda prestar atención especial a los pacientes con factores de riesgo conocidos de cáncer de piel, tales como: fototipos de piel I y II (piel blanca y clara), antecedentes familiares de cáncer de piel, antecedentes de daño cutáneo debido a la exposición a la radiación solar / UV y radioterapia, fumar y tratamiento fotosensibilizante. Las posibles medidas preventivas, como la exposición limitada a la luz solar y los rayos ultravioleta y la protección adecuada cuando se exponen a la luz solar, deben informarse a los pacientes para minimizar el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones cutáneas sospechosas deben examinarse con prontitud, lo que incluye exámenes histológicos de biopsias. El uso de hidroclorotiazida también debe ser reconsiderado en pacientes que hayan experimentado cánceres de piel no melanoma y de labio anteriores.

- **Angioedema - Cabeza, cuello o extremidades**

La aparición de angioedema durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA exige la inmediata interrupción del fármaco. Fue informado angioedema en cara, extremidades, labios, lengua, glotis o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. El tratamiento de urgencia del angioedema que conlleva riesgo de vida incluye la inmediata administración de epinefrina (subcutánea o inyección intravenosa lenta) acompañada de monitoreo electrocardiográfico y control de la presión sanguínea. Es aconsejable internar al paciente en observación durante por lo menos 12 a 24 horas y liberarlo únicamente cuando los síntomas se hayan resuelto por completo.

- **Angioedema – Intestinal**

Hubo informes de angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin nauseas o vómitos), y en algunos casos también angioedema facial. Los síntomas de angioedema intestinal se resolvieron al suspender el inhibidor de la ECA.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico
Apoderado

SANOFI

Es posible un riesgo aumentado de angioedema con el uso concomitante de otros medicamentos que pueden causar angioedema.

- **Niños**
  No hay suficiente experiencia respecto del uso de Tritace® HCT en esta población.
- **Insuficiencia renal**
  No hay suficiente experiencia respecto del uso de Tritace® HCT en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <20ml/min por 1,73 m^2 de área de superficie corporal), y en pacientes en diálisis.
- **Glaucoma agudo de ángulo estrecho secundario y/o Miopía aguda**
  La Hidroclorotiazida es una sulfonamida. Las sulfonamidas o los derivados de sulfonamidas pueden causar reacción idiosincrática, la cual puede resultar en glaucoma de ángulo estrecho secundario y/o miopía aguda. Los síntomas incluyen comienzo agudo de la disminución de la agudeza visual o dolor ocular y típicamente pueden comenzar a las horas o a las semanas de haber comenzado el tratamiento. El no tratamiento del glaucoma agudo de ángulo estrecho puede llevar a pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario es suspender la ingesta del medicamento lo más rápidamente posible. Si la presión ocular permanece sin control deben ser considerados tratamientos médicos o quirúrgicos adecuados. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma de ángulo estrecho (agudo) incluyen historial de alergia a las sulfonamidas o penicilinas (ver "Reacciones Adversas").
- **Fotosensibilidad**
  Se han notificado reacciones de fotosensibilidad con el uso de diuréticos tiazídicos.
  Si las reacciones de fotosensibilidad ocurren durante el tratamiento con medicamentos con hidroclorotiazida, el tratamiento debe interrumpirse.

PRECAUCIONES

El tratamiento con Tritace® HCT requiere seguimiento médico regular.

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

El bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante la combinación de Tritace® HCT con un antagonista de los receptores de angiotensina II (ASAII) o con aliskiren no se recomienda ya que hay un mayor riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y cambios en la función renal. El uso de Tritace® HCT en combinación con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal (**clearance de creatinina** < 60 ml / min) (Léase "Contraindicaciones").
El uso de Tritace® HCT en combinación con ARAIIs (Antagonistas de los receptores de Angiotensina II) está contraindicado en pacientes con nefropatía diabética *(Ver Contraindicaciones).*

- **Pacientes con sistema renina-angiotensina hiperestimulado**
  Proceder con especial cuidado al tratar pacientes con el sistema renina-angiotensina hiperestimulado (Léase: *"Posología y Forma de Administración"*). Dichos pacientes corren riesgo de presentar caída aguda y pronunciada de la presión sanguínea, y deterioro de la función renal debido a la inhibición de la ECA (especialmente cuando un inhibidor de la ECA se administra por primera vez o cuando se incrementan las dosis iniciales). Estos aumentos iniciales de dosis deben ser acompañados de un estricto control de la presión sanguínea (hasta el momento en que no quepa esperar ya una reducción aguda de ella).
  Cabe prever una significativa activación del sistema renina-angiotensina, por ejemplo en pacientes con:

- Hipertensión severa y particularmente maligna. La fase inicial del tratamiento requiere una especial supervisión médica.
- Insuficiencia cardíaca concomitante, particularmente si es severa. La fase inicial del tratamiento requiere una especial supervisión médica.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico
Apoderado

- Deficiencia de carga o descarga ventricular izquierda hemodinámicamente relevante (por ejemplo, estenosis de la válvula aórtica o mitral). La fase inicial del tratamiento requiere una especial supervisión médica.
- Estenosis de la arteria renal hemodinámicamente relevante. La fase inicial del tratamiento requiere una especial supervisión médica.
- Pre-tratamiento con diuréticos. Cuando no sea posible suspender el uso o reducir la dosis del diurético, la fase inicial del tratamiento requiere una especial supervisión médica.
- Que tengan o puedan desarrollar deficiencia salina (como resultado de la ingesta inadecuada de fluidos o sales, o por –entre otras causas- diarrea, vómitos o transpiración excesiva en los casos que la reposición de sales o fluidos es inadecuada).
  Se recomienda – en general – corregir la deshidratación, la hipovolemia o la deficiencia salina antes de iniciar el tratamiento (sin embargo, en pacientes con insuficiencia cardíaca esto debe ser cuidadosamente evaluado respecto del riesgo de sobrecarga de volumen). Cuando tal condición se ha hecho clínicamente relevante, el tratamiento con Tritace® HCT debe ser iniciado o continuado solamente si se toman conjuntamente medidas apropiadas para prevenir una caída excesiva de presión sanguínea y el deterioro de la función renal.

- **Pacientes que corren un riesgo especial de caída pronunciada de la presión sanguínea**
  En pacientes que correrían un riesgo especial de caída pronunciada de la presión sanguínea (por ej., pacientes con estenosis hemodinámicamente relevante de las arterias coronarias o de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro), la fase inicial del tratamiento requiere particular supervisión médica.
- **Pacientes de edad avanzada**
  Algunos pacientes de edad avanzada pueden responder con especial intensidad a los inhibidores de la ECA. Se recomienda evaluar la función renal al comienzo del tratamiento (léase "*POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - FORMA DE ADMINISTRACIÓN*").
- **Control de la función renal**
  Controlar la función renal, especialmente en las semanas iniciales de tratamiento. El control debe ser particularmente cuidadoso en pacientes con:
- Insuficiencia cardíaca.
- Enfermedad renovascular, incluyendo pacientes con estenosis arterial renal unilateral hemodinámicamente relevante. En este último grupo de pacientes, hasta un aumento reducido de creatinina sérica puede ser indicativo de pérdida unilateral de la función renal.
- Deterioro de la función renal.
- Transplante de riñón.

- **Control electrolítico**
  El tratamiento con Tritace® HCT requiere controles periódicos de sodio sérico, potasio, calcio, ácido úrico, y glucosa en sangre. Un control más frecuente del potasio sérico es necesario en pacientes con función renal deteriorada.
- **Control hematológico**
  Se recomienda controlar el recuento de glóbulos blancos con el fin de permitir la detección de una posible leucopenia. Se aconseja un control más frecuente en la fase inicial del tratamiento y en pacientes con deterioro de la función renal, con enfermedades del colágeno concomitantes (por ej., lupus eritematoso o esclerodermia) o tratados con otras drogas que puedan provocar alteraciones en el hemograma. (Léase: *"Reacciones Adversas"*).
- **Conducción de vehículos o realización de otras tareas riesgosas**
  Ciertos efectos adversos (por ej., algunos síntomas de hipotensión tales como aturdimiento y mareos) pueden deteriorar la capacidad de concentración y reacción del paciente y, en consecuencia, constituir un riesgo en situaciones en las cuales estas capacidades son de particular importancia (por ej., para conducir vehículos u operar maquinarias).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS INTERACCIONES
Alimentos

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico
Apoderado

No se ve afectada significativamente la absorción de ramipril al ser administrada conjuntamente con alimentos.

Interacciones medicamentosas

Combinaciones contraindicadas

Uso concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitrilo/Valsartán está contraindicado ya que aumenta el riesgo de angioedema.

TRATAMIENTOS EXTRACORPÓREOS QUE PROVOCAN CONTACTO DE LA SANGRE CON SUPERFICIES DE CARGA NEGATIVA, TALES COMO DIÁLISIS O HEMOFILTRACIÓN CON DETERMINADAS MEMBRANAS DE ALTO FLUJO (POR EJ., MEMBRANAS DE POLIACRILONITRILO) Y AFÉRESIS DE LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD CON SULFATO DE DEXTRANO: RIESGO DE REACCIONES ANAFILACTOIDES SEVERAS, (Léase: *"Contraindicaciones"*).

La combinación de Tritace® HCT con medicamentos que contienen aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal moderada y no se recomienda en otros pacientes (léase *"Contraindicaciones" y "Precauciones"*).

Antagonistas de los receptores de Angiotensina II (ARAIIs): el uso de Tritace® HCT en combinación con ARAIIs está contraindicada en pacientes con nefropatía diabética y no está recomendada en otros pacientes (*Ver Contraindicaciones y Precauciones*).

Asociaciones no recomendadas

SALES DE POTASIO, DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO U OTROS MEDICAMENTOS QUE PUEDAN AUMENTAR LA POTASEMIA: posible aumento de la concentración de potasio sérico, pudiendo ser severo. El tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio (por ej., espironolactona), con sales de potasio o con otro medicamento que pueda incrementar la potasemia, y requiere un estricto control del potasio sérico.

Asociaciones a administrar con precaución

- AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS Y OTRAS SUSTANCIAS CON POTENCIAL ANTIHIPERTENSIVO (por ej., nitratos, antidepresivos tricíclicos, anestésicos): cabe prever una potenciación del efecto antihipertensivo (referente a diuréticos, léase: *"Precauciones", "Reacciones Adversas" y "Posología y Forma de Administración"*).
- VASOPRESORES SIMPATICOMIMÉTICOS: pueden reducir el efecto antihipertensivo de Tritace® HCT. Se recomienda un control particularmente estricto de la presión sanguínea. Además, la hidroclorotiazida puede atenuar el efecto de los vasopresores simpaticomiméticos.
- ALOPURINOL, INMUNOSUPRESORES, CORTICOSTEROIDES, PROCAINAMIDA, CITOSTÁTICOS Y OTRAS SUSTANCIAS QUE PUEDEN ALTERAR EL HEMOGRAMA: aumento de la probabilidad de reacciones hematológicas (Léase: *"Precauciones")*.
- SALES DE LITIO: la excreción de litio puede verse disminuida. Esta reducción puede provocar niveles séricos elevados de litio aumentando su toxicidad. En consecuencia, deben controlarse los niveles de litio.
- AGENTES ANTIDIABÉTICOS (por ej., derivados de insulina y sulfonilurea): los inhibidores de la ECA pueden reducir la resistencia a la insulina. En casos aislados, dicha reducción puede provocar reacciones hipoglucémicas en pacientes tratados concomitantemente con antidiabéticos. La hidroclorotiazida puede atenuar el efecto de los antidiabéticos. En consecuencia, se recomienda un control especialmente estricto de la glucemia en la fase inicial de coadministración.
- VILDAGLIPTINA: fue reportada una incidencia aumentada de angioedema en pacientes que toman inhibidores de la ECA y vildagliptina
- Inhibidores de la mTOR (como por ejemplo temsirolimus): se observó incidencia incrementada de angioedema en pacientes que toman IECAs e inhibidores del objetivo de Rapamicina en células de mamíferos o mTOR por sus siglas en inglés (mammalian target of rapamycin inhibitors).
- *INHIBIDORES DE LA NEPRILISINA (NEP, por sus siglas en inglés)*: se reportó un incremento del riesgo de angioedema con el uso concomitante de inhibidores de la ECA e inhibidores de la NEP (como por ejemplo racecadotrilo) (ver Advertencias).

Asociaciones a considerar

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico
Apoderado

SANOFI

- ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES (por ej., indometacina) y ácido acetilsalicílico: posible atenuación del efecto de Tritace® HCT así como también de desarrollo de insuficiencia renal aguda o aumento del potasio sérico.
- HEPARINA: posible aumento de la concentración sérica de potasio.
- CORTICOSTEROIDES, CARBENOXOLONA, GRANDES CANTIDADES DE REGALIZ, LAXANTES (en caso de uso prolongado) Y OTROS AGENTES KALIURÉTICOS: promueven el desarrollo de hipopotasemia.
- PREPARADOS DIGITÁLICOS: posible intensificación de la toxicidad digitálica como resultado de cambios en la concentración de electrolitos (por ej., hipopotasemia, hipomagnesemia).
- METILDOPA: posible hemólisis.
- ADMINISTRACIÓN ENTERAL DE INTERCAMBIADORES DE IONES TALES COMO COLESTIRAMINA: se reduce la absorción de hidroclorotiazida.
- RELAJANTES MUSCULARES TIPO CURARE: posible intensificación y prolongación de los efectos musculares relajantes.
- ALCOHOL: el ramipril puede provocar aumento de la vasodilatación y de ese modo potenciar el efecto del alcohol.
- SAL: el aumento del consumo dietario de sal puede atenuar el efecto antihipertensivo de Tritace® HCT.
- TRATAMIENTO DE DESENSIBILIZACIÓN: la inhibición de la ECA aumenta la probabilidad y severidad de reacciones anafilácticas y anafilactoides a venenos de insectos. Se considera que este efecto también puede presentarse con otros alergenos.

Interacciones con pruebas de laboratorio y diagnóstico

Análisis de la función paratiroidea: la hidroclorotiazida estimula la reabsorción renal del calcio y podría producir hipercalcemia. Esto debe ser considerado cuando se lleven a cabo análisis de la función paratiroidea.

TOXICOLOGÍA REPRODUCTIVA/REPRODUCCIÓN Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD

Ramipril. Los estudios de toxicidad reproductiva en rata, conejo y mono no revelaron propiedades teratogénicas. La fertilidad no se vio afectada en ratas machos ni hembras.

La administración de ramipril a ratas hembra durante el período fetal y la lactancia produjo daño renal irreversible (dilatación de la pelvis renal) en las crías a dosis de 50 mg/kg de peso corporal o superiores.

Cuando inhibidores de la ECA han sido administrados a mujeres en el segundo y tercer trimestre del embarazo, se han reportado efectos dañinos al feto y al neonato, incluyendo – a veces en conjunción con oligohidramnios (presumiblemente como una expresión de la insuficiencia renal fetal)- deformidades craneofaciales, hipoplasia pulmonar, contracturas en los miembros del feto, hipotensión, anuria, insuficiencia renal reversible e irreversible como también muerte. Prematurez, retardo del crecimiento intrauterino y persistencia del ducto de Botallo han sido reportados en humanos, aunque es incierto si estos fenómenos son consecuencia de la exposición a los inhibidores de la ECA.

Hidroclorotiazida. En estudios en animales la hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Estudios realizados en ratones, conejos y ratas no produjeron indicios de efectos teratogénicos. Hay experiencia disponible del uso de hidroclorotiazida en más de 7500 mujeres embarazadas. De esta cantidad, 107 tomaron hidroclorotiazida durante el primer trimestre del embarazo. Se sospecha que se podría desarrollar trombopenia neonatal luego de la administración de hidroclorotiazida en la segunda mitad del embarazo. Es posible que las alteraciones en el balance electrolítico en mujeres embarazadas puedan afectar al feto.

Ramipril e hidroclorotiazida. En estudios de embriotoxicidad, la combinación fue administrada durante la fase de organogénesis: a ratas en dosis diarias de 1, 10, 150, 600 o 2400 mg/kg de peso corporal, y a conejas en dosis diarias de 0,96; 2,40 o 6,00 mg/kg de peso corporal.

Hidroclortiazida ha sido estudiada de una forma similar a dosis de 125, 500 o 2000 mg /kg de peso corporal en ratas, y a dosis diarias de 2 mg/kg de peso corporal en conejas; estas dosis correspondieron a las proporciones de hidroclorotiazida en las dosis altas de la combinación,

Los estudios en ratas preñadas mostraron que estas toleraron sin complicaciones la combinación de ambas drogas administrada a dosis de 1 mg/kg y 10 mg/kg de peso corporal. Dosis de 150 mg/kg de

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico
Director Técnico
Apoderado

peso corporal y mayores mostraron efectos tóxicos y llevaron a disminuir la ingesta de comida y desarrollo de peso. El peso del corazón y del hígado fue reducido. Con dosis de 2400 mg/kg de peso corporal hubo síntomas clínicos de toxicidad y muertes.
A dosis de 150 mg/kg de peso corporal y superiores, se incrementó la excreción urinaria, y luego de dosis de 2400 mg/kg de peso corporal el peso de los riñones se incrementó ligeramente. Estos efectos son atribuibles a la acción farmacodinámica de la hidroclorotiazida.
Dosis de 1 mg/kg de peso corporal no impidieron el desarrollo del embrión. Dosis de 10 mg/kg de peso corporal y superiores condujeron a un leve retraso en el desarrollo del feto, que se manifiesta en retrasos en la osificación del esqueleto y, a dosis de 150 mg/kg de peso corporal y superiores, en peso y tamaño corporal reducido. El peso de la placenta fue también reducido.
A dosis de 150 mg/kg de peso corporal o superiores, investigaciones morfológicas realizadas en fetos demostraron ocurrencia incrementada de la dilatación de la pelvis renal y del uréter, como también aumento de la curvatura y espesor de las costillas, y a dosis de 600 mg/kg de peso corporal o superiores, escápulas y huesos doblados y acortados en las extremidades.
Los estudios con hidroclorotiazida sola, confirman que el retardo en el crecimiento fetal es atribuible al diurético, Los demás hallazgos apuntan al efecto de la combinación de ambos componentes.
La administración de la combinación en conejos a dosis de 0,96 mg/kg de peso corporal condujo a una leve reducción de la ingesta de comida y estancamiento en el peso corporal; sin embargo, no tuvo efectos adversos en el desarrollo intrauterino de la progenie.
Luego de la administración de dosis de 2,40 y 6 mg/kg de peso corporal, las conejas preñadas redujeron su ingesta de alimentos y agua y perdieron peso; además con este nivel de dosis ocurrieron muertes y abortos espontáneos y los fetos vivos mostraron al nacer leves retrasos en el crecimiento; no se detectaron signos de anomalías externas ni en órganos internos o el esqueleto atribuibles a la administración de la combinación.
Hidroclorotiazida administrada sola a dosis diarias de 2 mg/kg de peso corporal fue tolerada por las madres y sus fetos.
Dos estudios en ratas y conejos revelaron que la combinación de ambas drogas es en cierto modo más tóxica que cada uno de sus componentes por separado, pero ninguno de los estudios reveló signos de efectos teratogénicos de la combinación de las drogas o de hidroclorotiazida.
Se realizaron estudios en ratas para determinar la toxicidad pre y postnatal de la combinación; dosis diarias de 10 y 60 mg/kg de peso corporal fueron administradas por vía oral durante el último trimestre del embarazo y durante las 3 primeras semanas de la lactancia. A dosis de 10 mg/kg de peso corporal los fármacos no tuvieron efecto adverso sobre el estado general de las madres, el curso del embarazo y parto, ni produjeron alteración del desarrollo intrauterino y postnatal de la progenie.
Luego de la administración de 60 mg/kg de peso corporal las madres redujeron levemente la ingesta de comida, y los cachorros mostraron pesos ligeramente reducidos al momento de nacer y durante la primera semana de vida. En el período posterior, el desarrollo postnatal de los cachorros fue sin mayores hallazgos. La incidencia de la dilatación de la pelvis renal (tal como se notó a dosis mayores de ramipril) no fue incrementada.
No se llevaron a cabo estudios sobre el posible deterioro de la fertilidad o de la capacidad de reproducción con la combinación de las drogas, ya que no se esperan efectos tóxicos sobre la base de los resultados de los componentes en forma individual.

Mutagénesis

Ramipril. Las pruebas extensivas de mutagenicidad no aportaron indicio alguno de que el ramipril posea propiedades mutagénicas o genotóxicas.
Hidroclorotiazida. Existe limitada evidencia de genotoxicidad "*in vitro*". De la información "*in vivo*" se podría deducir que la hidroclorotiazida no es mutagénica.
Ramipril e hidroclorotiazida. No se llevaron a cabo estudios de mutagenicidad con esta combinación de drogas, ya que los resultados de los ensayos realizados con cada droga en forma individual no mostraron evidencia de algún tipo de riesgo.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico
Apoderado

SANOFI

Carcinogénesis
Ramipril. Estudios de larga duración en rata y ratón no proporcionaron indicio alguno de efecto tumorigénico. En las ratas, los túbulos renales con células oxifílicas y túbulos con hiperplasia celular oxifílica se consideran una respuesta a las alteraciones funcionales y a los cambios morfológicos y no como una respuesta neoplásica o pre-neoplásica.
Hidroclorotiazida. Un estudio de carcinogénesis realizado en ratones aportó evidencias ambiguas sobre la actividad carcinogénica en ratones machos a altas dosis (en la forma de una incidencia creciente de neoplasia hepatocelular). No hubo evidencia de carcinogénesis en ratones hembras. Un estudio con hidroclorotiazida en ratas machos y hembras tampoco aportó evidencia de potencial carcinogénico. Resumiendo estos hallazgos, se podría asumir que hidroclorotiazida carece de cualquier potencial neoplásico.
Ramipril e hidroclorotiazida. No se llevaron a cabo estudios sobre carcinogénesis con la combinación de ambas drogas, dado que los resultados de los ensayos realizados con cada droga en forma individual no mostraron evidencia de algún tipo de riesgo.
Empleo en insuficientes hepáticos o renales
***Léase* "Posología y Forma de Administración", "Contraindicaciones", "Precauciones" y "Reacciones Adversas".**

Embarazo
Tritace® HCT no debe tomarse durante el embarazo. Antes de iniciar el tratamiento se debe descartar que la mujer esté embarazada.
Se debe evitar quedar embarazada en los casos en que no sea posible cambiar a un régimen de tratamiento sin inhibidores de la ECA y diuréticos. De lo contrario, existe riesgo de daño para el feto.

Lactancia
Si el tratamiento con Tritace® HCT es necesario durante la lactancia, suspender el amamantamiento para evitar que el niño reciba pequeñas cantidades de ramipril e hidroclorotiazida con la leche materna.

REACCIONES ADVERSAS:

Como Tritace® HCT es un antihipertensivo, muchas de sus reacciones adversas son efectos secundarios de su acción hipotensora que provoca contrarregulación adrenérgica o hipoperfusión orgánica. Otros numerosos efectos (por ej., sobre el balance electrolítico, determinadas reacciones anafilactoides o reacciones inflamatorias de las membranas mucosas) se deben a la inhibición de la ECA, o a otras acciones farmacológicas de ramipril o hidroclorotiazida.
Las siguientes reacciones adversas han sido observadas durante la terapia con Tritace® HCT, sus activos hidroclorotiazida y ramipril, otros inhibidores de la ECA, o diuréticos comparables, y pueden entonces ocurrir.
Las frecuencias de ocurrencia de las reacciones adversas se definen utilizando la siguiente convención: Muy frecuente (≥10%); Frecuente (≥1%, <10%); Poco frecuente (≥0,1%, <1%); rara (≥0,01%, <0,1%); muy rara (<0,01%), Desconocida: no puede ser establecida con la información disponible.
Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas están presentadas por orden decreciente de seriedad.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico
Apoderado

SANOFI

Clasificación por grupos y sistemas	Frecuente	Poco Frecuente	Muy Rara	Desconocida
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)				*Cáncer de piel no melanoma y cáncer de labios* (carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas)* ** Cáncer de piel no melanoma y de labio: según los datos disponibles de dos estudios epidemiológicos basados en registros nacionales de cáncer de Dinamarca, se ha observado una asociación dosis dependiente acumulativa entre el cáncer de piel no melanoma y de labio (carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas)*
Trastornos cardíacos		*Isquemia miocárdica incluyendo angina de pecho, taquicardia, arritmia, palpitaciones, edema periférico*		*Infarto de miocardio*
Trastornos linfáticos y sanguíneos		*Recuento de glóbulos blancos disminuido, recuento de glóbulos rojos disminuido, hemoglobina disminuida, anemia hemolítica, recuento de plaquetas disminuido.*		*Falla de médula ósea, neutropenia, incluyendo agranulocitosis, pancitopenia, eosinofilia, Hemoconcentración en el contexto de depleción de fluidos*
Trastornos del sistema nervioso	*Cefalea, mareo.*	*Vértigo, parestesia, temblor, trastorno del equilibrio, sensación de quemazón, disgeusia (alteraciones del gusto), ageusia (pérdida del gusto).*		*Isquemia cerebral incluyendo accidente cerebrovascular isquémico y ataque isquémico transitorio, habilidades psicomotoras disminuidas, parosmia (trastornos del olfato).*
Trastornos oculares		*Alteraciones visuales incluyendo visión*		*Xantopsia (visión amarilla), lagrimeo*

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico
Apoderado

IF-2019-79006722-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-92211634-APN-DERM#ANMAT

SANOFI

		borrosa, conjuntivitis.		*disminuido debido a la hidroclorotiazida Glaucoma agudo de ángulo estrecho secundario y/o miopía aguda debido a la hidroclorotiazida (ver "Advertencias").*
Trastornos del oído y laberínticos		Tinnitus		Alteraciones auditivas.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos irritativa no productiva, bronquitis	Sinusitis, disnea, congestión nasal.		Broncoespasmos incluyendo asma agravada. Alveolitis alérgica (pneumonitis), edema pulmonar no cardiogénico debido a hidroclorotiazida.
Trastornos gastrointestinales		Inflamación gastrointestinal (reacciones inflamatorias del tracto gastrointestinal), alteraciones digestivas, malestar abdominal, dispepsia, gastritis, náuseas, constipación. Gingivitis debido a hidroclorotiazida.	Vómitos, estomatitis aftosa (reacción inflamatoria de la mucosa de la cavidad oral), glositis, diarrea, dolor abdominal superior, boca seca.	Pancreatitis (casos de desenlace fatal han sido reportados muy excepcionalmente con inhibidores de la ECA), aumento de las enzimas pancreáticas, angioedema del intestino delgado. Sialoadenitis (reacción inflamatoria de la glándula salival) debido a hidroclorotiazida.
Trastornos renales y urinarios		Daño renal incluyendo falla renal aguda, aumento del flujo urinario, aumento de la urea y creatinina sanguínea		Empeoramiento de proteinuria preexistente. Nefritis intersticial debido a hidroclorotiazida.
Trastornos de piel y tejido celular subcutáneo		Angioedema: muy excepcionalmente, la obstrucción de las vías aéreas podría tener un desenlace fatal; dermatitis psoriasiforme, prurito, hiperhidrosis (sudoración), rash, en particular maculopapular, prurito, alopecia.		Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pénfigo, psoriasis agravada, dermatitis exfoliativa, reacción de fotosensibilidad, onicolisis, exantema o enantema penfigoide o liquenoide, urticaria. Lupus eritematoso sistémico debido a hidroclorotiazida.
Trastornos del tejido musculoesquelético		Mialgia.		Artralgia, espasmos musculares (calambres musculares). Debilidad

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico - Apoderado

IF-2019-90136720-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-92211634-APN-DERM#ANMAT

SANOFI

y conectivo				muscular, rigidez musculoesquelética, tetania debido a hidroclorotiazida.
Trastornos del sistema endócrino				Síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH, por sus siglas en inglés)
Trastornos metabólicos y nutricionales	Inadecuado control de la Diabetes mellitus, tolerancia a la glucosa disminuida, aumento de la glucosa sanguínea, ácido úrico sanguíneo aumentado, agravamiento de la gota, colesterol y/o triglicéridos sanguíneos aumentados debido a hidroclorotiazida.	Anorexia, disminución del apetito. Disminución del potasio sanguíneo, sed debido a hidroclorotiazida.	Aumento del potasio sanguíneo debido a ramipril.	Disminución del sodio sanguíneo. Glucosuria, alcalosis metabólica, hipocloremia, hipomagnesemia, hipercalcemia, deshidratación debido a hidroclorotiazida.
Trastornos vasculares		Hipotensión, disminución de la presión sanguínea ortostática (alteración de la regulación ortostática), síncope, rubefacción.		Trombosis en el contexto de una depleción severa de fluidos, estenosis vascular, hipoperfusión (exacerbación de alteraciones en la perfusión). Fenómeno de Raynaud, vasculitis.
Trastornos generales	Fatiga (cansancio), Astenia (debilidad).	Dolor torácico, pirexia (fiebre).		
Trastornos del sistema inmune				Reacción anafiláctica o anafilactoidea a ramipril, reacción anafiláctica a hidroclorotiazida, aumento de anticuerpo antinuclear.
Trastornos Hepatobiliares		Hepatitis colestásica o citolítica (el desenlace fatal ha sido muy excepcional), aumento de las enzimas hepáticas y/o bilirrubina conjugada. colecistitis con cálculos debido a hidroclorotiazida.		Insuficiencia hepática aguda, ictericia colestásica, daño hepatocelular.
Trastornos reproductivos y mamarios		Impotencia eréctil transitoria.		Disminución de la libido. Ginecomastia.
Trastornos Psiquiátricos		Humor depresivo, apatía, ansiedad,		Estado confusional, Agitación, trastornos de

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico
Apoderado

		nerviosismo, alteraciones del sueño incluyendo somnolencia.		atención (problemas de concentración).

Eficacia clínica/Estudios clínicos
Ramipril Hidroclorotiazida
Hipertensión esencial leve a moderada
La eficacia de la combinación ramipril hidroclorotiazida se demostró en dos estudios que incluyeron pacientes con hipertensión esencial de leve a moderada.
El primer estudio (534 pacientes) fue un estudio de búsqueda de rango de dosis, comparando ramipril (2,5 mg a 10 mg) e hidroclorotiazida (12,5 mg o 25 mg) administrados solos o en combinación. Los tratamientos fueron dados durante seis semanas, luego de una fase de preinclusión con placebo de dos a cuatro semanas de duración. La eficacia fue evaluada mediante la medición de la reducción de la presión sanguínea en posición supina y de pie, desde el final de la fase de preinclusión con placebo al punto final del estudio (la última medición para cada paciente). Se confirmó que 10 mg de ramipril es una dosis antihipertensiva eficaz. El tratamiento combinado con ramipril e hidroclorotiazida produjo reducciones significativamente mayores de presión arterial que ramipril o hidroclorotiazida en monoterapia ($p<0,05$ para la mayoría de las comparaciones); ramipril 10 mg fue más eficaz combinado con 12,5 mg o 25 mg de hidroclorotiazida que cuando fue administrado solo. En general, las mayores disminuciones de la media en la presión arterial sistólica (PAS) y en la presión arterial diastólica (PAD) se obtuvieron con ramipril 5 mg o 10 mg en combinación con hidroclorotiazida 12,5 mg o 25 mg.
El segundo estudio (192 pacientes) fue un estudio de doble ciego, randomizado, de grupos paralelos con un período de preinclusión con placebo de cuatro semanas, seguido de 12 semanas de tratamiento activo. Durante las primeras 6 semanas de la fase de tratamiento activo, los pacientes recibieron ramipril 10 mg solo o 50 mg de hidroclorotiazida sola. La eficacia fue determinada mediante la medición, en posición supina y de pie, de la PAS y de la PAD. La respuesta al tratamiento se definió como supina y de pie PAD≤90 mmHg al final de la primera fase de monoterapia. Durante la segunda fase de tratamiento activo, los pacientes que no presentaron respuesta al final de la fase de monoterapia de seis semanas recibieron la combinación libre de ramipril 10 mg e hidroclorotiazida 50 mg. Al final de la fase de monoterapia de seis semanas, la reducción media de PAS en posición supina fue de 15,5 mmHg en el grupo de 50 mg de hidroclorotiazida y 11,1 mmHg en el grupo de ramipril 10 mg, los valores respectivos para PAS de pie fueron de 14,5 y 8,4 mmHg. La reducción media de la PAD en posición supina fue de 10,7 mmHg en el grupo de 50 mg de hidroclorotiazida y de 9,0 mmHg en el grupo de ramipril 10 mg, los valores respectivos de PAD de pie fueron de 11,3 y 7,9 mmHg. La tasa de respuesta después de seis semanas fue de 52,1% en el grupo de 50 mg de hidroclorotiazida y 37,7% en el grupo de 10 mg de ramipril (Test de Fisher exacto, $p=0,061$). Entre los 49 pacientes que no respondieron al final de la fase de monoterapia de seis semanas con 10 mg de ramipril, 21 pacientes (42,9%) presentaron respuesta cuando se añadió 50 mg de hidroclorotiazida a esta dosis de ramipril. Asimismo, entre los 35 pacientes que no respondieron al final de la fase de monoterapia de seis semanas con 50 mg de hidroclorotiazida, 13 pacientes (37,1%) presentaron respuesta cuando se añadió 10 mg de ramipril a esta dosis de hidroclorotiazida.
Ramipril
Estudio HOPE
Además de sus efectos antihipertensivos, ramipril 10 mg ejerce beneficiosos efectos protectores cardiovasculares y renales, que son independientes de la reducción de la presión arterial.
Se llevó a cabo un estudio preventivo placebo-controlado, en el que ramipril se agregó a la terapia estándar en más de 9200 pacientes. Fueron incluidos en el estudio, pacientes con riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular luego de enfermedad aterotrombótica cardiovascular (antecedente de enfermedad coronaria cardíaca, accidente cerebrovascular o enfermedad vascular periférica) o diabetes mellitus con al menos un factor de riesgo adicional (microalbuminuria documentada,

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico
Apoderado

IF-2019-49006722-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-92211634-APN-DERM#ANMAT

SANOFI

hipertensión, niveles elevados de colesterol total, nivel bajo de colesterol lipoproteínas de alta densidad -HDL, por sus siglas en inglés-, o tabaquismo).
El estudio demostró que con ramipril se observó una disminución estadísticamente significativa en la incidencia de infarto de miocardio, muerte por causas cardiovasculares y accidente cerebrovascular, solo o combinado (eventos primarios combinados).

Estudio HOPE: Resultados principales

	Ramipril	Placebo	Riesgo relativo (Intervalo de confianza 95%)	Valor de p
	%	%		
Todos los pacientes	n=4695	n=4652		
Eventos primarios combinados	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
Infarto de miocardio	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
Muerte por causas cardiovasculares	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
Accidente cerebrovascular	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Puntos finales secundarios				
Muerte por cualquier causa	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Necesidad de revascularización	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Hospitalización por angina inestable	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	No especificado
Hospitalización por falla cardiaca	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Complicaciones relacionadas a diabetes	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

SOBREDOSIFICACIÓN:

Síntomas. La sobredosis puede causar diuresis persistente, vasodilatación periférica excesiva (con marcada hipotensión, shock), bradicardia, trastornos electrolíticos, insuficiencia renal, arritmias cardíacas, deterioro de la conciencia, llegando hasta o incluyendo coma, convulsiones cerebrales, paresias e íleo paralítico.
En pacientes con obstrucción del flujo urinario (por ej., por hiperplasia prostática) una diuresis repentina podría inducir retención urinaria aguda con sobredistensión de la vejiga.
Tratamiento. Desintoxicación primaria mediante -por ejemplo- lavado gástrico, administración de adsorbentes, sulfato sódico (de ser posible, dentro de los primeros 30 minutos). En caso de hipotensión debe considerarse la conveniencia de administrar agonistas α_1-adrenérgicos (por ej., norepinefrina, dopamina) o angiotensina II (angiotensinamida) además de la sustitución de volumen y sal. La angiotensina II en general solo está disponible en algunos laboratorios de investigación.
No se dispone de experiencia respecto de la eficacia de diuresis forzada, alteración del pH de la orina, hemofiltración o diálisis para acelerar la eliminación de ramipril o ramiprilato. Si, no obstante, se considera la aplicación de diálisis o hemofiltración, léase *"Contraindicaciones"*. La hidroclorotiazida es dializable.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.
HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIÉRREZ: 0800 444 8694 / (011) 4962-6666 / 2247
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777
HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767
OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

PRESENTACIÓN

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico
Apoderado

SANOFI

TRITACE® HCT 5/25: Envases con 28, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos (los dos últimos para Uso Hospitalario).
TRITACE® HCT 10/12,5 y 10/25: Envases con 14 y 28 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre 15°C y 30°C.
MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE. EL MEDICAMENTO VENCE EL ÚLTIMO DÍA DEL MES QUE SE INDICA EN EL ENVASE. NO UTILIZAR SI LA LÁMINA QUE PROTEGE LOS COMPRIMIDOS NO SE ENCUENTRA INTACTA

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en Sanofi-Aventis SpA Strada Statale 17, Km 22 –67019 Scopitto (AQ) – ITALIA.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Polonia 50, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Tel: (011) 4732 5000
www.sanofi.com.ar
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 44.766
Dirección Técnica: Javier Cirrincione, Farmacéutico

Última Revisión: CCDS V17 TRITACE_HCT_PI_sav016/Oct18 - Aprobado por Disposición N°

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico
Apoderado

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-92211634-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 10 de Octubre de 2019

Referencia: EX-2018-59653058- SANOFI - Prospecto - Certificado N44766.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.10 14:33:09 -03:00

MARÍA SERRATE
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.10 14:33:10 -03:00

SANOFI

PROSPECTO PARA INFORMACIÓN DEL PACIENTE

TRITACE® HCT

RAMIPRIL – HIDROCLOROTIAZIDA 5/25 mg; 10/12,5 mg; 10/25 mg

Comprimidos ranurados – vía oral

VENTA BAJO RECETA INDUSTRIA ITALIANA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.
Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
Si tiene alguna pregunta o 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, ya que podría ser perjudicial.
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
Utilice siempre TRITACE® HCT como su médico le ha indicado.
Salvo precisa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo.
CONSULTE CON SU MÉDICO ANTES DE UTILIZAR CUALQUIER MEDICAMENTO

Contenido del prospecto

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

1. ¿Qué es TRITACE® HCT y para qué se utiliza?

TRITACE® HCT es una combinación de dos medicamentos denominados ramipril e hidroclorotiazida.
El ramipril pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores de la ECA (enzima convertidora de angiotensina). Actúa de la siguiente manera:

- Disminuyendo la producción del organismo de unas sustancias que pueden aumentar su presión sanguínea.
- Relajando y ensanchando sus vasos sanguíneos.
- Haciendo más fácil para su corazón el bombeo de la sangre por su cuerpo.

La hidroclorotiazida pertenece a un grupo de medicamentos llamados "diuréticos tiazídicos" (los diuréticos también se conocen como "comprimidos para orinar"). Actúa aumentando la cantidad de agua (orina) que se elimina, lo que reduce la presión sanguínea.

TRITACE® HCT se utiliza para tratar la presión sanguínea elevada. Los dos principios activos que contiene actúan juntos reduciendo la presión sanguínea. Se utilizan juntos cuando el tratamiento con sólo uno de ellos no proporciona el control adecuado de su presión arterial.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar TRITACE® HCT?

No tome TRITACE® HCT

- Si es alérgico a los principios activos ramipril y/o hidroclorotiazida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si es alérgico (hipersensible) a medicamentos similares a TRITACE® HCT (otros inhibidores de la ECA u otros derivados de la sulfonamida). Los síntomas de una reacción alérgica pueden consistir en erupción cutánea, problemas para tragar o respirar, hinchazón de labios, cara, garganta o lengua.
- Si ha tenido alguna vez una reacción alérgica grave denominada "angioedema", cuyos síntomas pueden ser: picor, ronchas (urticaria), manchas rojas en las manos, pies y garganta, hinchazón de garganta y lengua, hinchazón de párpados y labios, dificultades para respirar y tragar

Última Revisión: Agencia Española TRITACE_HCT_PIP_sav016/Mar19 Aprobado por
Disposición N°

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 13.502
Director Técnico
Apoderado

- Si está sometido a diálisis o a cualquier otro tipo de filtración de la sangre. Dependiendo de la máquina que se utilice, TRITACE® HCT podría no ser adecuado para usted.
- Si padece problemas de hígado importantes.
- Si tiene cantidades anómalas de sustancias salinas (calcio, potasio, sodio) en sangre.
- Si padece problemas de riñón por los que la sangre que llega a sus riñones es menor de la normal (estenosis de la arteria renal).
- Si está embarazada (ver sección "Embarazo y lactancia").
- Si está dando de amamantar a su bebé (ver sección "Embarazo y lactancia").
- Si tiene diabetes o insuficiencia renal y le están tratando con un medicamento para bajar la presión arterial que contiene aliskirén.
- Si padece nefropatía diabética (enfermedad renal causada por la diabetes) y ya está medicado con un Antagonista de los receptores de Angiotensina II (ARAII).
- En tratamiento concomitante con sacubitril/Valsartán. Solicitar más información a su médico.

No tome TRITACE® HCT si se le puede aplicar alguna de las condiciones anteriores. Si no está seguro, hable con su médico antes de tomar **TRITACE® HCT.**

Advertencias y precauciones

Consulte con su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar **TRITACE® HCT**:

- Si ha tenido cáncer de piel o si le aparece una lesión de la piel inesperada durante el tratamiento. El tratamiento con hidroclorotiazida, en particular su uso a largo plazo a dosis altas, puede aumentar el riesgo de algunos tipos de cáncer de piel y labios (cáncer de piel no- melanoma). Proteja la piel de la exposición al sol y a los rayos UV mientras esté tomando **TRITACE® HCT.**
- Si tiene problemas de corazón, hígado o riñón.
- Si ha perdido muchas sales corporales o líquidos (por haber estado vomitando, haber tenido diarrea, haber sudado más de lo normal, haber estado con una dieta baja en sal, haber tomado diuréticos durante mucho tiempo o haber estado en diálisis).
- Si va a someterse a tratamiento para reducir su alergia a las picaduras de abeja o avispa (hiposensibilización).
- Si va a recibir un anestésico, por ejemplo, por una operación o una intervención dental. Puede que necesite interrumpir su tratamiento con TRITACE® HCT un día antes; consulte a su médico.
- Si tiene grandes cantidades de potasio en su sangre (mostrado en los resultados de un análisis de sangre).
- Si está tomando medicamentos o tiene condiciones que pueden disminuir los niveles de sodio en la sangre. Su médico puede realizar análisis de sangre periódicos, sobre todo para el control de los niveles de sodio en la sangre, especialmente si usted es una persona de edad avanzada.
- Si está tomando medicamentos llamados inhibidores de mTOR (p.ej., temsirolimus, everolimus, sirolimus) o vildagliptina, ya que pueden aumentar el riesgo de angioedema, una reacción alérgica grave.
- Si usted tiene una disminución en su visión o tiene dolor ocular, especialmente si usted está en riesgo de desarrollar una enfermedad llamada glaucoma o tiene una alergia a medicamentos que contengan penicilina o sulfonamida.
- Si tiene una enfermedad vascular del colágeno, como esclerodermia o lupus eritematoso sistémico.
- Informe a su médico si está embarazada (o si sospecha que pudiera estarlo). No se debe utilizar TRITACE® HCT durante el embarazo (ver sección de abajo sobre "Embarazo y Lactancia").
- Si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta:
  - un antagonista del receptor de la angiotensina II (ARA-II) (también conocidos como sartanes por ejemplo, valsartán, telmisartán, irbesartán), especialmente si tiene problemas renales relacionados con la diabetes.
  - aliskirén

sanofi-aventis Argentina S.A.
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico
Apoderado

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

Véase también la información bajo el encabezado "No tome TRITACE® HCT".

Niños y adolescentes
TRITACE® HCT no se recomienda para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años. Esto se debe a que el medicamento nunca se ha utilizado en estos grupos de edad.

Si no está seguro de si alguna de las condiciones anteriores le aplica, hable con su médico antes de tomar TRITACE® HCT.

Uso de otros medicamentos
Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que TRITACE® HCT puede afectar a la forma de actuar de algunos otros medicamentos. También algunos medicamentos pueden afectar a la forma de actuar de TRITACE® HCT.

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos. Estos podrían hacer que TRITACE® HCT funcionase peor:

- Medicamentos para aliviar el dolor y la inflamación (p.ej., antiinflamatorios no esteroideos (AINES), como ibuprofeno o indometacina y aspirina)
- Medicamentos para el tratamiento de la presión arterial baja, shock, insuficiencia cardiaca, asma, o alergias, como efedrina, noradrenalina o adrenalina. Su médico necesitará tomar su presión sanguínea

Informe a su médico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos. Estos podrían aumentar la posibilidad de aparición de efectos adversos si los toma junto con TRITACE® HCT:

- Medicamentos para aliviar el dolor y la inflamación (p.ej., antiinflamatorios no esteroideos (AINES), como ibuprofeno o indometacina y aspirina)
- Medicamentos que pueden reducir la cantidad de potasio en sangre, como medicamentos para el estreñimiento, diuréticos, anfotericina B (para las infecciones por hongos) y ACTH (para ver si sus glándulas suprarrenales funcionan adecuadamente)
- Medicamentos para el tratamiento del cáncer (quimioterapia)
- Medicamentos para problemas de corazón, incluidos los problemas del ritmo cardíaco
- Medicamentos para evitar el rechazo de órganos después de un transplante, como ciclosporina
- Diuréticos como furosemida
- Medicamentos que pueden aumentar la cantidad de potasio en sangre, como espironolactona, triamtereno, amilorida, sales de potasio y heparina (para hacer la sangre más líquida)
- Medicamentos esteroideos para la inflamación, como prednisolona
- Suplementos de calcio
- Alopurinol (para disminuir el ácido úrico en sangre)
- Procainamida (para tratar problemas del ritmo cardíaco)
- Colestiramina (para reducir la cantidad de grasas en sangre)
- Carbamazepina (para la epilepsia)
- Heparina (utilizada para hacer la sangre más líquida)
- Temsirolimus (para el cáncer)
- Sirolimus, everolimus (para la prevención del rechazo del injerto)
- Vildagliptina (utilizado para tratar la diabetes Tipo 2)

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico
Apoderado

SANOFI

- Trimetoprima y co-trimoxazol (para las infecciones causadas por bacterias

Puede que su médico deba modificar su dosis y/o tomar otras precauciones:

- Si usted está tomando un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA II) o aliskirén (ver también la información bajo los encabezados "**No tome TRITACE® HCT** " y "**Advertencias y precauciones**").

Informe a su médico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos. Estos podrían verse afectados por TRITACE® HCT:

- Medicamentos para la diabetes, como los medicamentos orales para disminuir la glucosa y la insulina.
  TRITACE® HCT puede reducir la cantidad de azúcar en sangre. Vigile cuidadosamente su azúcar en sangre mientras que esté tomando TRITACE® HCT
- Litio (para tratar problemas de salud mental). TRITACE® HCT puede aumentar la cantidad de litio en sangre. Su médico controlará estrechamente sus niveles de litio en sangre
- Medicamentos para relajar los músculos
- Quinina (para la malaria)
- Medicamentos que contengan yodo (como los que se utilizan en ocasiones en los hospitales para un escáner o ciertas radiografías)
- Penicilina (para las infecciones)
- Medicamentos para hacer más fluida la sangre que se toman por vía oral (anticoagulantes orales), como los derivados de la warfarina

Si alguna de las condiciones anteriores le aplican (o no está seguro), consulte con su médico antes de tomar TRITACE® HCT.

Pruebas

Compruebe con su médico o farmacéutico antes de tomar su medicamento:

- Si se le va a efectuar una prueba de la función paratiroidea, TRITACE® HCT podría afectar a los resultados
- Si participa en pruebas atléticas sometidas a control del dopaje, sepa que TRITACE® HCT podría dar un resultado positivo

Toma de TRITACE® HCT con los alimentos y alcohol:

- Beber alcohol junto con TRITACE® HCT puede hacerle sentir mareado o aturdido. Si está preocupado por cuánto puede beber mientras que esté tomando TRITACE® HCT, hable con su médico ya que los medicamentos utilizados para reducir la presión arterial y el alcohol pueden tener efectos aditivos.
- TRITACE® HCT puede tomarse con o sin alimentos.

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 o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.
Debe informar a su médico si piensa que está embarazada (o si sospecha que pudiera estarlo).
TRITACE® HCT no debe ser administrado durante el embarazo, ya que puede producir graves daños o incluso la muerte de su bebé.
Si usted se queda embarazada mientras toma TRITACE® HCT, informe a su médico inmediatamente. Se debe llevar a cabo un tratamiento adecuado alternativo si planea quedar embarazada.
Informe a su médico si está en periodo de lactancia o si va a empezar la lactancia. TRITACE® HCT no está recomendado para madres en periodo de lactancia, y su médico elegirá otro tratamiento para usted si decide continuar con la lactancia, especialmente si su bebé es recién nacido o prematuro.
Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.50
Director Técnico
Apoderado

Conducción y uso de máquinas

SANOFI

Podría sentirse mareado mientras esté tomando TRITACE® HCT, lo que es más probable que ocurra al empezar a tomar TRITACE® HCT o al empezar a tomar una dosis mayor. Si se sintiera mareado, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas.

3. ¿Cómo debo utilizar TRITACE® HCT?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cuánto medicamento tomar

Tratamiento de la presión arterial alta

Su médico le ajustará la cantidad que debe tomar hasta controlar su presión sanguínea..

Pacientes de edad avanzada

Su médico le disminuirá la dosis inicial y le ajustará el tratamiento más lentamente.

Métodos y vías de administración

- Tome este medicamento por vía oral a la misma hora cada día, normalmente por la mañana.
- Trague los comprimidos enteros con líquido.
- No machaque ni mastique los comprimidos.
- La ranura no debe utilizarse para fraccionar el comprimido.

Si toma más TRITACE® HCT del que debe

Consulte inmediatamente a su médico o diríjase al servicio de urgencias del hospital más próximo. No conduzca hasta el hospital: pida que alguien le lleve o llame a una ambulancia. Lleve con usted el envase del medicamento, así su médico sabrá lo que ha tomado.

Si olvidó tomar TRITACE® HCT:

- Si olvidó tomar una dosis, tome su dosis normal cuando le toque la siguiente.
- No tome una dosis doble para compensar los comprimidos olvidados.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Deje de tomar TRITACE® HCT y consulte inmediatamente con su médico si nota alguno de los siguientes efectos adversos graves, podría necesitar tratamiento médico urgente:

- Hinchazón de cara, labios o garganta, que puede hacer difícil tragar o respirar, así como picor y sarpullido, lo que puede ser señal de una reacción alérgica importante a TRITACE® HCT.
- Reacciones importantes en la piel, como erupción, llagas en la boca, empeoramiento de una enfermedad de la piel preexistente, enrojecimiento, ampollas o desprendimiento de la piel (como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o eritema multiforme).

Informe a su médico inmediatamente si experimenta:

- Ritmo más rápido del corazón, latidos irregulares o fuertes del corazón (palpitaciones), dolor en el pecho, opresión en el pecho o problemas más graves como ataque al corazón y accidente cerebrovascular.
- Dificultad para respirar, tos y fiebre de 2 a 3 días de duración y pérdida del apetito. Estos podrían ser síntomas de problemas pulmonares incluyendo inflamación.
- Aparición de moretones con facilidad, sangrado durante más tiempo del normal, cualquier signo de sangrado (p.ej., de las encías), manchas de color púrpura en la piel, manchas en la piel o contagiarse infecciones más fácilmente de lo normal, dolor de garganta y fiebre, sensación de

IF-2019-49006722-APN-DGA#ANMAT
sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico - MN 12.332
Director Técnico
Apoderado
IF-2019-02211802-APN-DERM#ANMAT
Página 60 de 198

SANOFI

cansancio, mareo o palidez de la piel, que podrían ser signos de problemas de la sangre o de la médula ósea.
- Dolor importante de estómago, que puede llegar hasta la espalda, lo que podría ser síntoma de pancreatitis (inflamación del páncreas).
- Fiebre, escalofríos, cansancio, pérdida de apetito, dolor de estómago, náuseas (ganas de vomitar), piel u ojos amarillentos (ictericia), que podrían ser síntomas de problemas de hígado, como hepatitis (inflamación del hígado) o daño del hígado.

Otros efectos adversos pueden ser:

Informe a su médico si cualquiera de los siguientes efectos adversos empeora o dura más de unos días.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- Dolor de cabeza o sensación de debilidad o cansancio.
- Sensación de mareo, que es más probable que ocurra al empezar a tomar TRITACE® HCT o al empezar a tomar una dosis mayor.
- Tos seca irritativa o bronquitis.
- Análisis de sangre que muestra un nivel de azúcar más alto de lo normal. Si tiene diabetes, ésta podría empeorar.
- Análisis de sangre que muestra niveles de ácido úrico o grasas más altos de lo normal.
- Dolor, enrojecimiento o inflamación de las articulaciones.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- Erupción de piel, con o sin zonas elevadas.
- Enrojecimiento, sensación de mareo, hipotensión (presión sanguínea demasiado baja) en especial al levantarse o incorporarse deprisa.
- Problemas de equilibrio (vértigo).
- Picor y sensaciones anormales en la piel, como entumecimiento, hormigueo, pinchazos, sensación de quemazón o adormecimiento de la piel (parestesias).
- Pérdida o cambios en el sabor de las cosas.
- Problemas para dormir.
- Depresión, ansiedad, más nervios o inquietud de lo normal.
- Nariz tapada, inflamación de los senos de la cara (sinusitis), dificultad para respirar.
- Inflamación de encías (gingivitis), inflamación de la boca.
- Enrojecimiento, picor o hinchazón de ojos o lagrimeo.
- Zumbidos de oídos.
- Visión borrosa.
- Caída del cabello.
- Dolor de pecho.
- Dolor muscular.
- Estreñimiento, dolor de estómago o de vientre.
- Molestias de estómago después de las comidas o ganas de vomitar.
- Orinar más de lo normal durante el día.
- Sudar más de lo normal o tener sed.
- Pérdida o disminución del apetito (anorexia), tener menos hambre.
- Latidos cardíacos más rápidos o irregulares.
- Hinchazón de brazos y piernas, lo que puede ser signo de que su organismo está reteniendo más líquidos de lo normal.
- Fiebre.
- Impotencia sexual en el hombre.
- Análisis de sangre con disminución del número de glóbulos rojos, glóbulos blancos o plaquetas, o de la cantidad de hemoglobina.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico

IF-2019-92211802-APN-DERM#ANMAT
IF-2019-92211802-APN-DERM#ANMAT

SANOFI

- Análisis de sangre que muestran cambios en el modo en que su hígado, páncreas o riñón están funcionando.
- Análisis de sangre que muestran menos potasio de lo normal.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)
- Vómitos, diarrea o ardor de estómago.
- Lengua inflamada y rojiza o sequedad de boca.
- Análisis de sangre que muestran más potasio de lo normal.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- Orina concentrada (color oscuro), sentirse o estar enfermo, tener calambres musculares, confusión y ataques que pueden ser debidos a una secreción inadecuada de ADH (hormona antidiurética). Si usted tiene estos síntomas consulte a su médico tan pronto como sea posible.
- Cáncer de piel y labios (cáncer de piel no-melanoma).

Otros efectos adversos observados:
Informe a su médico si cualquiera de los siguientes efectos adversos empeora o dura más de unos días.
- Dificultad de concentración, sensación de intranquilidad o confusión.
- Dedos de manos y pies que cambian de color con el frío y, después, con hormigueo o dolor al calentarse, lo que podría ser un fenómeno de Raynaud.
- Crecimiento de las mamas en varones.
- Formación de coágulos de sangre.
- Problemas de audición.
- Menos formación de lágrima de lo normal.
- Visión de los objetos de color amarillo.
- Deshidratación.
- Hinchazón, dolor y enrojecimiento en una mejilla (inflamación de una glándula salival).
- Inflamación del intestino llamada "angioedema intestinal", con síntomas del tipo de dolor abdominal, vómitos y diarrea.
- Mayor sensibilidad de lo normal a la luz solar.
- Descamación o pelado importantes de la piel, erupción cutánea con picor y abultamientos u otras reacciones cutáneas, como erupción rojiza de cara o frente.
- Erupción o cardenales en la piel.
- Manchas en la piel y extremidades frías.
- Problemas de uñas (p.ej., desprendimiento o separación de una uña de su lecho).
- Rigidez musculoesquelética o incapacidad de mover la mandíbula (tetania).
- Debilidad o calambres musculares.
- Disminución del apetito sexual en hombres o mujeres.
- Sangre en la orina, lo que podría ser signo de problema renal (nefritis intersticial).
- Mayor cantidad de lo normal de azúcar en orina.
- Aumento del número de cierto tipo de glóbulos blancos (eosinofilia) en un análisis de sangre.
- Análisis de sangre que muestra muy pocas células de la sangre (pancitopenia).
- Análisis de sangre que muestra un cambio en la cantidad de sales, como sodio, calcio, magnesio y cloro, en sangre.
- Lentitud o dificultad para reaccionar.
- Cambio en el olor de las cosas.
- Problemas para respirar o empeoramiento del asma.
- Dolor ocular intenso, visión borrosa o visión de halos alrededor de las luces, dolor de cabeza, lagrimeo abundante o náuseas y vómitos que pueden ser una enfermedad llamada glaucoma.

Comunicación de efectos adversos:
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.
Ante cualquier inconveniente con el producto puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico

SANOFI

http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

5. ¿Cómo debo conservar y mantener TRITACE® HCT?

Mantener a temperatura entre 15°C y 30°C.
MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.
EL MEDICAMENTO VENCE EL ÚLTIMO DÍA DEL MES QUE SE INDICA EN EL ENVASE.
No usar si la lámina de aluminio que protege los comprimidos no está intacta.

6. Información adicional

Composición de TRITACE® HCT
Los principios activos son ramipril e hidroclorotiazida.

5mg/25mg: Cada comprimido contiene 5 mg de ramipril y 25 mg de hidroclorotiazida. *Los excipientes son:* Almidón pregelatinizado; celulosa microcristalina; estearilfumarato de sodio; hidroxipropilmetilcelulosa.

10mg/12,5mg: Cada comprimido contiene 10 mg de ramipril y 12,5 mg de hidroclorotiazida. *Los excipientes son:* Almidón pregelatinizado; celulosa microcristalina; estearilfumarato de sodio; hidroxipropilmetilcelulosa; óxido férrico rojo (E172); óxido férrico amarillo.

10mg/25mg: Cada comprimido contiene 10 mg de ramipril y 25 mg de hidroclorotiazida. *Los excipientes son:* Almidón pregelatinizado; celulosa microcristalina (Avicel pH-102); estearilfumarato de sodio; hidroxipropilmetilcelulosa, óxido férrico rojo (E172).

PRESENTACIONES
TRITACE® HCT 5/25: Envases con 28, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos (los dos últimos para Uso Hospitalario).
TRITACE® HCT 10/12,5 y 10/25: Envases con 14 y 28 comprimidos.

ES UN RIESGO PARA SU SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR EL MÉDICO.
SALVO PRECISA INDICACIÓN DEL MÉDICO, NO DEBE UTILIZARSE NINGÚN MEDICAMENTO DURANTE EL EMBARAZO.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado en Sanofi-Aventis SpA Strada Statale 17, Km 22 –67019 Scopitto (AQ) – ITALIA.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Polonia 50, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Tel: (011) 4732 5000
www.sanofi.com.ar
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 44.766
Dirección Técnica: Javier Cirrincione. Farmacéutico
ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ 0800 444 8694 / (011) 4962-6666 / 2247
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777
HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767
OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

sanofi-aventis Argentina
Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.
Director Técnico
Apoderado

Última Revisión: CCDS V17 TRITACE_HCT_PIP_sav016/Oct18 - Aprobado por Disposición N°

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-92211802-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 10 de Octubre de 2019

Referencia: EX-2018-59653058- SANOFI - Inf. pacientes - Certificado N44766

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.10 14:33:27 -03:00

MARÍA SERRATE
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.10 14:33:28 -03:00